

Aus dem Institut und der Poliklinik für Nuklearmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg

Direktor: Professor Dr. F. Wolf

EIN BEITRAG ZUR AUSWERTUNG VON HIRNPERFUSIONSKURVEN NACH INTRAVENÖSER INJEKTION VON 99m Tc-PERTECHNETAT

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von

Dr. rer. nat. Peter Lindner
aus Nürnberg

Aus dem Institut und der Poliklinik für Nuklearmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg

Direktor: Professor Dr. F. Wolf

EIN BEITRAG ZUR AUSWERTUNG VON HIRNPERFUSIONSKURVEN NACH INTRAVENÖSER INJEKTION VON 99m Tc -PERTECHNETAT

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Dr. rer. nat. Peter Lindner
aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereiches Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. F. Wolf

Tag der mündlichen Prüfung: 25.7.1977

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1.0 Einleitung	1
2.0 Methoden zur Untersuchung der Hirndurchblutung	2
2.1 Qualitative Methoden	2
2.2 Quantitative Methoden nach MEYER und ZIERLER	2
3.0 Die Problematik der Bestimmung der regionalen Hirndurchblutung nach intravenöser Injektion eines nicht diffundierenden Indikators	9
3.1 Näherungen zur Bestimmung der regionalen Hirndurchblutung nach intravenöser Injektion von ^{99m}Tc -Pertechnetat	14
3.2 Eigenschaften des Rechenprogramms zur Auswertung von Perfusionskurven mit der entwickelten Methode	16
4.0 Messungen und Anwendungen der vorgeschlagenen Auswertmethode	23
4.1 Meßtechnik	23
4.2 A.-P.-Aufnahmen mit Normalbefund	25
4.3 Seitenaufnahmen mit Normalbefund	35
4.4 Anwendung der Auswertmethode bei positiven Befund im Szintigramm	45
5.0 Diskussion	63
5.1 Ergebnisse der Auswertung von Normalfällen	63
5.2 Auswertungsergebnisse von Patienten mit pathologischem Befund im Szintigramm	66

	<u>Seite</u>
6.0 Anhang	69
6.1 Glättungsoperationen	69
6.2 Bestimmung der Transportfunktion, Fourieranalyse	78
7.0 Zusammenfassung	
8.0 Literaturverzeichnis	

1.0 EINLEITUNG

Die Hirndurchblutung und der Hirnstoffwechsel sind seit Jahren Gegenstand intensiver Forschung. Für die Bestimmung der Hirndurchblutung war das Jahr 1945 besonders wichtig. Damals berichteten KETY und SCHMIDT (1) über ihre Methode zur Messung der Hirndurchblutung und der cerebralen Sauerstoffaufnahme beim Menschen. Erstmals wurden dadurch quantitative Untersuchungen über den Kreislauf und den Stoffwechsel des Gehirns möglich. Mit dieser Methode werden allerdings nur gemittelte Werte der Gesamtdurchblutung und der Sauerstoffaufnahme gemessen. Sie eignet sich deshalb zur Beurteilung von Veränderungen, die das gesamte Hirn betreffen, z.B. Abnahme der Hirnfunktion in Allgemeinnarkose, im Koma, bei Demenz u.a.. Klinisch ist die von KETY und SCHMIDT angegebene Methode nur von begrenztem Wert, weil die Mehrzahl der praktisch wichtigen Hirnerkrankungen durch Störungen der Durchblutung in umschriebenen Teilen des Gehirns charakterisiert, also nur lokaler Natur sind. Man denke an Tumoren, Aneurysmen, subdurale oder intracranielle Blutungen, cerebrale Insulte... Daher suchte man nach Methoden zur Messung der regionalen Durchblutung (regional cerebral blood flow = rCBF), die sich auch für die klinische Routine eignen.

2.0 METHODEN ZUR UNTERSUCHUNG DER HIRNDURCHBLUTUNG

2.1 Qualitative Methoden

Eine der wichtigsten klinischen Untersuchungsmethoden ist die Kontrastmitteldarstellung der Hirngefäße (Angiographie (2,3) mit deren Hilfe pathologische Veränderungen größerer Gefäße sichtbar gemacht werden, die jedoch nur geringe oder keine Aussagen über die Hämodynamik insbesondere im Kapillargebiet geben kann. Die gleiche Einschränkung gilt auch für die Funktionsangiographie, denn es wird dabei lediglich der Kontrastmittel- und nicht der Blutdurchgang verfolgt. Der für die Nutrition wichtige kapilläre Teil entzieht sich der Beobachtung. Das Elektroencephalogramm, eine weitere Methode, erlaubt lediglich indirekte, semiquantitative Aussagen über die Hirndurchblutung.

Seit kurzer Zeit existiert mit der Computertomographie eine neuartige Methode zur Untersuchung cerebraler Hirngefäßerkrankungen. Diese Methode ersetzt in vielen Fällen die Kontrastmittelangiographie und erlaubt qualitative Aussagen über Durchblutungsstörungen und pathologische Dichteänderungen des Gehirngewebes. Quantitative Bestimmungen der Hirndurchblutung und Aussagen über die Hämodynamik in bestimmten Hirnarealen sind jedoch nicht möglich.

2.2 Quantitative Methode nach MEYER und ZIERLER

Im Jahre 1963 wurde eine Methode für die Messung der lokalen Hirndurchblutung veröffentlicht, deren theoretische Grundlagen auf Arbeiten von MEYER und ZIERLER (4) zurückgehen und deren praktische Durchführung auf der Messung der Clearance eines radioaktiven Isotops beruht (5). Seither wurde diese Methode vielfach angewendet sowie in ihren theoretischen und technischen Grundlagen weiterentwickelt.

Die von MEYER und ZIERLER abgeleitete Grundgleichung für diese Messung der rCBF lautet:

$$\bar{t} = V/F \quad (\text{min}) \quad (1)$$

wobei bedeuten:

$\bar{t}$ = die mittlere Transitzeit des Indikators durch das Gewebe

V = das Verteilungsvolumen des Indikators im Gleichgewicht

F = der Blutfluß durch das Gewebe

Die Herleitung dieser Gleichung enthält dabei keine Näherung. Sie setzt lediglich die Konstanz der verwendeten Indikatormenge beim Durchgang durch das Gewebe voraus und erwartet, daß die in das Gewebe eingeströmten Indikatorpartikel das Gewebe früher oder später auch wieder verlassen.

Die einzige in Formel (1) direkt meßbare Größe ist die mittlere Transitzeit $\bar{t}$. Für Indikatoren, die während der Passage durch das Gefäßbett des Hirns die Gefäße nicht verlassen (nicht diffundierende Indikatoren wie Technetium-Pertechnetat) ist $\bar{t}$, die mittlere Transitzeit, identisch mit der mittleren Zirkulationszeit für Plasmaproteine. Sie beträgt in der Regel etwa 0.15 min (6). Für Indikatoren, die das Gefäßbett verlassen können (diffundierende Indikatoren) und frei in das Hirngewebe diffundieren können beträgt die mittlere Transitzeit etwa 2.5 min. Im letzteren Fall handelt es sich streng genommen um Diffusionszeiten und nicht um Zirkulationszeiten.

Bei Kenntnis des Verteilungsvolumens des Indikators V im Hirngewebe und nach Bestimmung der mittleren Transitzeit $\bar{t}$ ist es nach Formel (1) möglich, den Blutfluß durch das Gewebe zu bestimmen.

2.2.1 Die Bestimmung der mittleren Transitzeit $\bar{t}$

Bei allen brauchbaren Methoden zur Bestimmung von Transitzeiten wird die Konzentrationszeitkurve (Clearance) desjenigen Anteils des Indikators gemessen, welcher im Gewebe verblieben ist. Ist $Q(t)$ der zeitliche Verlauf des im Gewebe verbliebenen Anteils des Indikators so gilt nach ZIERLER (5):

$$\bar{t} = \frac{\int Q(t)dt}{Q_{\max.}} = \frac{Q_{\text{ges}}}{Q_{\max.}} \quad (\text{min.}) \quad (2)$$

Dabei bedeuten:

Q_{ges} = Fläche unter der extern gemessenen Konzentrationszeitkurve nach Bolusinjektion eines Indikators

$Q_{\max}$ = gesamte injizierte Indikatormenge in der untersuchten Geweberegion

$Q_{\max}$ wird nur dann richtig bestimmt, wenn die gesamte injizierte Indikatormenge einmal während des Messvorganges in toto vom Gesichtsfeld der Messanordnung erfaßt wird.

Zur Verdeutlichung dient die Abb. 1:

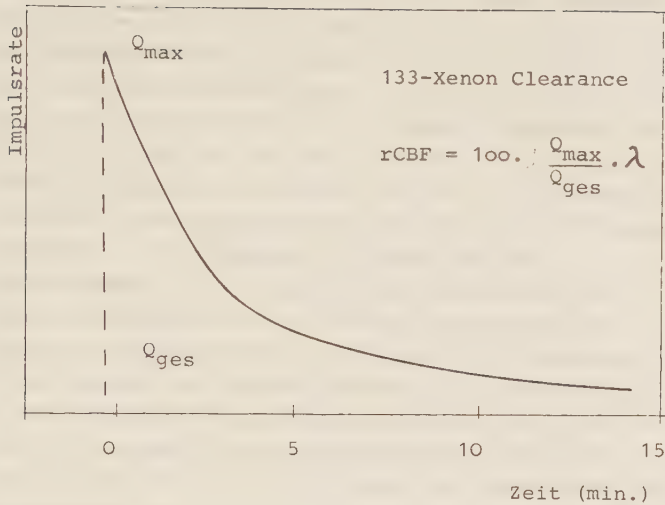


Abb. 1: Konzentrations-Zeit-Kurve des im Gewebe verbliebenen Anteils des Indikators nach i.a.-Injektion (schematisch)

Die Auswertung der in Abb. 1 dargestellten Clearance-Kurve ermöglicht die Bestimmung von Q_{ges} und Q_{max} und damit auch der mittleren Transitzeit nach Formel (2).

2.2.2 Das Verteilungsvolumen V des Indikators

Wird ein Indikator in den Kreislauf des Gehirns injiziert, so gilt für das Verteilungsvolumen

$$V = \frac{Q_g}{Q_b} \quad (3)$$

wobei Q_g die Menge des Indikators bedeutet, die sich im Gleichgewichtszustand im Hirngewebe und dessen Gefäßbett befindet. Q_b stellt die Indikatorkonzentration im Blut im Gleichgewicht dar. Daraus ist ersichtlich, daß das Verteilungsvolumen V weder dem Gesamtvolumen des Gehirns, noch dem Blutvolumen im Gehirn entspricht.

Es sei darauf hingewiesen, daß das Verteilungsvolumen V unterschiedlich ist je nachdem, ob nichtdiffundierende oder frei-diffundierende Indikatoren verwendet werden. Da das Hirngewebe örtlich unterschiedlich vaskularisiert ist, ist auch das Verteilungsvolumen für nicht diffundierende Indikatoren von Ort zu Ort verschieden. Dieser entscheidende Nachteil nicht diffundierender Indikatoren war bisher der Grund dafür, daß die Bestimmung der rCBF und der Transitzeiten mit solchen Indikatoren nicht oder nur unbefriedigend durchgeführt worden ist.

Völlig anders liegen die Verhältnisse für frei-diffundierende inerte Indikatoren z.B. radioaktives Xenon ^{133}Xe oder Krypton ^{85}Kr . Derartige Indikatoren sind in den unterschiedlichen Gewebekomponenten des Gehirns löslich, wobei angenommen wird, daß die Löslichkeit in der Plasmaflüssigkeit von 1 g Hirngewebe in etwa die gleiche ist wie in 1 g Blut. In diesem Fall ist das Verteilungsvolumen des Indikators in guter Näherung gleich dem Volumen des Hirns. Oder: die Menge des Indikators in 1 g Gehirn C_g ist im Gleichgewicht angenähert gleich der Indikatormenge in 1 ml Blut C_b . Das bedeutet, daß im Gleichgewicht ein frei-diffundierender Indikator angenähert gleichmäßig in der Gewebeflüssigkeit des Gehirns und im Blut gelöst ist.

$$\lambda = \frac{C_g}{C_b} \quad (\text{ml/g})$$

$$\approx 1.0 \quad (\text{ml/g}) \quad (4)$$

Der Quotient C_g/C_b sei mit λ_d bezeichnet und entspricht dem Löslichkeitsverhältnis zwischen Hirngewebe und Blut. λ_d ist für inerte, frei-diffundierende Indikatoren nahezu konstant und etwa gleich Eins im gesamten Hirngewebe wegen der angenommenen gleichmäßigen Löslichkeit. Sein Wert ändert sich nicht von Patient zu Patient.

Da das Verteilungsvolumen für nicht diffundierende Indikatoren als örtlich nicht konstant angesehen werden darf (s.o.), ergibt sich für Lambda λ ein wesentlich anderer Wert (7). In solchen Fällen ist Lambda gleich dem Verhältnis des Plasmavolumenanteils des Hirngewebes (etwa 3 %) zum Plasmavolumenanteil des Blutes (etwa 60 %) und nimmt nach LASSEN et.al. (6) den Wert von etwa 0,05 (ml/g) an.

Wird Gleichung (4) mit Gleichung (3) verglichen und bedeutet W das Gewicht des Hirngewebes, so ergibt sich für Lambda:

$$\frac{C_g}{C_b} = \lambda_d = \frac{V}{W} \quad (\text{ml/g}) \quad (5)$$

Mit Gleichung (1) ergibt sich

$$\bar{t} = \frac{V/W}{F/W} = \frac{\lambda_d}{f} \quad (\text{min}) \quad (6)$$

Das bedeutet, daß die mittlere Transitzeit gleich dem Verhältnis aus dem Verteilungsvolumen pro Gewichtseinheit und dem Blutfluß pro Gewichtseinheit ist.

Wird wie allgemein üblich unter der regionalen Hirndurchblutung rCBF der Blutfluß pro Zeit in 100 g Hirngewebe verstanden, so ergibt sich aus Gleichung (6)

$$f = \text{rCBF} = 100 \cdot \lambda_d / \bar{t} \quad (\text{ml/100g/min}) \quad (7a)$$

wobei unter $\bar{t}$ die mittlere Transitzeit durch das betrachtete Hirngewebe verstanden wird.

Mit Gleichung (2) folgt:

$$f = r\text{CBF} = 100 \cdot \text{Lambda} \cdot Q_{\text{max}}/Q_{\text{ges}} \\ (\text{ml}/100\text{g}/\text{min}) \quad (7b)$$

Dies ist die von ZIERLER entwickelte wichtige Formel zur Bestimmung der regionalen Hirndurchblutung mit Hilfe der Auswertung von Clearance-Kurven geeigneter Indikatoren.

Die Gleichung (7b) enthält keinerlei Näherungen und stellt bei Kenntnis von Lambda eine exakte Formel zur Bestimmung der regionalen Hirndurchblutung dar. Dies gilt sowohl bei Verwendung eines frei-diffundierenden als auch eines nicht diffundierenden Indikators. Wegen der angenäherten Konstanz von Lambda eignet sie sich jedoch besonders gut für frei-diffundierende, radioaktive, inerte Indikatoren wie die radioaktiven Edelgase ^{133}Xe und ^{85}Kr . Diese Indikatoren werden in gelöster Form als Bolus in die a. carotis interna injiziert oder solange eingeatmet, bis eine definierte Konzentration im Hirngewebe bzw. im Blut erreicht ist. Anschließend wird bei beiden Methoden die Auswaschkurve $Q(t)$ extrakraniell mit Strahlungsdetektoren gemessen. Aus dem Verlauf von $Q(t)$ wird Q_{ges} und Q_{max} bestimmt und mit Formel (7) die regionale Hirndurchblutung errechnet (8 - 14).

3.0 DIE PROBLEMATIK DER BESTIMMUNG DER REGIONALEN HIRNDURCHBLUTUNG NACH INTRAVENÖSER INJEKTION EINES NICHT DIFFUNDIERENDEN INDIKATORS

Es ist wünschenswert Methoden zu entwickeln, die eine Punktion der a. carotis interna vermeiden und es gestatten, nicht nach intraarterieller, sondern nach intravenöser Injektion eines nicht diffundierenden Indikators die regionale Hirndurchblutung zu bestimmen. Solche Methoden würden das Trauma und das Risiko einer intraarteriellen Injektion vermeiden. Mit nur einer intravenösen Injektion würde mit den üblichen szintigraphischen Meßmethoden sowohl die Berechnung der rCBF als auch die Prozeßlokalisation und eine Artdiagnostik möglich sein. Ein sehr gut geeigneter Indikator ist Technetium-Pertechnetat. Erste Schritte in diese Richtung wurden von EICHHORN et.al. (15) mit der Radiozirkulographie unternommen. Diese Methode gestattet jedoch keine quantitative Bestimmung der regionalen Hirndurchblutung aus den nach intravenöser Injektion ermittelten Zeitaktivitätskurven. Aus diesen lassen sich nur angenäherte Kreislaufzeiten und nur qualitative Aussagen über Durchblutungsstörungen des Gehirns machen.

Eine neuere Methode stellt die Sequenzszintigraphie dar, bei welcher der zeitliche Verlauf der Aktivität in bestimmten Hirnarealen am Oszilloskop einer Gamma-Kamera optisch verfolgt und mit einer Polaroidkamera festgehalten werden kann (16, 17). Mit dieser Methode wurden wichtige und wertvolle z.T. quantitative Kenntnisse über das hämodynamische Verhalten von Hirnarealen gewonnen, die z.B. durch Tumoren oder pathologische Gefäßprozesse verändert waren. Jedoch kann diese Methode keine quantitativen Werte für die regionale Hirndurchblutung erbringen und ist der Funktionsangiographie unterlegen. OLDENDORF et.al. (18, 19) ermittelten aus Zeitaktivitäts-

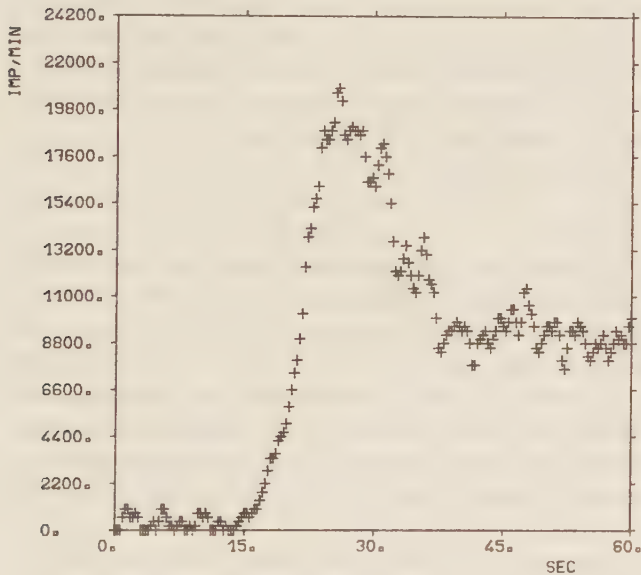
kurven nach intravenöser Injektion eines nicht diffundierenden Indikators (^{131}I markiertes Albumin) eine Häufigste Transitzeit (nicht mittlere Transitzeit) aus der mit Hilfe Gleichung (6) und der Annahme eines konstanten Wertes für Λ die regionale Hirndurchblutung bestimmt wurde. Jedoch liefert diese Methode unzuverlässige Werte für die regionale Hirndurchblutung.

Jede Auswertung von Zeit-Aktivitätskurven nach Injektion eines nicht diffundierenden Radionuklids zur Ermittlung der regionalen Hirndurchblutung stößt auf folgende Schwierigkeiten:

- 1) Die lokalen Unterschiede des Verteilungskoeffizienten Λ auf Grund der ungleichmäßigen Vaskularisierung des Hirngewebes
- 2) Die Dispersion eines intravenös injizierten Bolus bei der Passage durch den kleinen Kreislauf hat zur Folge, daß kein kompakter Indikator-Bolus das Gehirn erreicht. Eine genaue Bestimmung von $Q_{\max}$ für Gleichung (7b) ist deshalb nicht zu erwarten.
- 3) Bei intravenöser Injektion überlagern sich die Versorgungsgebiete der a. carotis interna und die der a. carotis externa, d.h. die Aktivität von extracranial gelegenen Gewebe überlagert sich mit der Aktivität von intracranial gelegenen Gewebe.
- 4) Bei intravenöser Injektion eines nicht diffundierenden Radionuklids muß wegen der Dispersion und der wesentlich kürzeren Zirkulationszeiten mit Rezirkulation gerechnet werden, die die Aus-

wertung der Kurvenfläche von $Q(t)$ also die
Größe Q_{ges} aus Formel (7b) verfälscht.

Eine typische Zeit-Aktivitätskurve nach intravenöser
Injektion von etwa 15 mCi Technetiumpertechnetat in die
Cubitalvene ist in Abb. 2 dargestellt. Diese Messung
erfolgte mit der weiter unten beschriebenen Messtechnik.



111.9 PATIENT WEIBL., 69 JHRE.
HIRNPERFUSIONSKURVE SEITENAUFNAHME RE.
REGION PARIETAL

Abb. 2 Typischer Verlauf einer Perfusionsskurve
nach intravenöser Injektion von ^{99m}Tc -
Pertechnetat.

Folgende Eigenschaften sind kennzeichnend für den Verlauf derartiger Zeit-Aktivitätskurven:

- 1) Ein langsamer Anstieg bis zu einem Maximum, das i.a. nicht dem Wert $Q_{\max}$ der Kurve $Q(t)$ in Abb.1 entspricht.
- 2) Dem Maximum schließt sich ein fallender Kurvenverlauf an, der bereits nach etwa 20 sec. in einen quasistationären Gleichgewichtszustand übergeht. Der Gleichgewichtszustand entsteht durch wiederholte Rezirkulationen und die dabei eintretenden gleichmäßige Vermischung des Indikators mit der gesamten Blutmenge des Körpers.

Es erscheint zunächst nahezu aussichtslos, aus Zeit-Aktivitätskurven nach intravenöser Injektion eines nicht diffundierenden Radionuklids hämodynamische Größen wie die regionale Hirndurchblutung oder Transitzeiten zu bestimmen. Es war die Aufgabe der vorliegenden Untersuchungen, den Informationsgehalt solcher Perfusionskurven zu bestimmen und Methoden für die quantitative Auswertung dieser Information zu entwickeln. Zur Lösung dieser Aufgabe wurden folgende Arbeitshypothesen aufgestellt:

- 1) Zeit-Aktivitätskurven wie in Abb. 2 dargestellt beschreiben den vollständigen Verlauf der zeitlichen Perfusion des Hirngewebes. Sie enthalten somit alle hämodynamischen Informationen über das betreffende Hirngewebe, insbesondere sind sie charakteristisch für die regionale Hirndurchblutung.
- 2) Die Theorie von MEYER und ZIERLER (4, 5) ist anwendbar auf die Perfusionskurven nach intravenöser Injektion von nicht diffundierenden Indikatoren.

Die Interpretation von Zeit-Aktivitätskurven nach intravenöser Injektion eines nicht diffundierenden Radionuklids erweist sich als schwierig, weil sich mehrere Vorgänge überlagern oder/und nacheinander ablaufen:

- 1) Einstrom, bestehend aus arterieller, kapillarer und venöser Phase
- 2) Anreicherung im Gewebe
- 3) Ausstrom durch die großen Sammelgefäße des Hirnkreislaufes
- 4) Rezirkulation und Einstellung eines quasistationären Gleichgewichtszustandes

Das hämodynamische Verhalten eines Gewebes ist gekennzeichnet durch seine Perfusionsmöglichkeit, die abhängig ist von der Vaskularisierung und dem Strömungs widerstand des Gewebes. Diese Eigenschaften kommen insbesondere in der Einstromphase zur Geltung. Diese Einstromphase ist bei intravenöser Injektion besonders gut zu beobachten. Im Gegensatz dazu kann bei intraarterieller Bolusinjektion mit ^{133}Xe weder über den Einstrom, noch über den Anreicherungsvorgang eine Aussage gemacht werden. Der Bolus erscheint im Gehirn und verteilt sich per diffusionem im gesamten Hirngewebe. Nur der Ausstrom wird zeitlich verfolgt. Siehe Abb. 1. Der Ausstrom ist bei frei diffundierenden Indikatoren in Wirklichkeit eine Rückdiffusion des Indikators aus dem Gewebe in das Blut mit anschließender Abatmung in der Lunge. Die dabei ermittelbaren Transitzeiten sind eher Diffusionszeiten und nicht Zirkulationszeiten, wie im Fall nicht diffundierender Indikatoren (Technetiumpertechnetat). Zirkulationszeiten für nicht diffundierende Indikatoren

sind aus der Angiographie mit Kontrastmitteln bekannt (siehe z.B. 10). Sie betragen etwa 6-10 sec. Wird der in der Arbeit von LASSEN et.al. (6) angegebene Schätzwert für Lambda $\lambda = 0.05$ verwendet, so läßt sich eine Abschätzung für die regionale Hirndurchblutung mit Formel (6) vornehmen. Für eine Zirkulationszeit $\bar{t} = 8$ sec ergibt Formel (7a)

$$f = rCBF = 100 \cdot \lambda / \bar{t} = 100 \cdot 0.05 \cdot 60 / 8 = 37 \text{ ml/100g/min.}$$

Für Zirkulationszeiten innerhalb des Zeitintervalls von 6 - 10 sec ergibt sich ein Bereich für die regionale Hirndurchblutung von 30 - 50 ml/100g/min.

Die Unsicherheit dieser Abschätzung liegt in dem durch kein uns bekanntes Experiment bestätigten Schätzwert für Lambda ($\lambda = 0.05$), der sich mit der Vaskularisierung des betroffenen Hirnareals verändert.

Auf Grund dieser Überlegungen darf es nicht überraschen, daß die Anwendung der von MEYER und ZIERLER entwickelten Formeln auf Perfusionskurven nach intravenöser Injektion eines nicht diffundierenden Radionuklids nur mit gut motivierten Näherungen vertretbar ist. Solche Näherungen müssen die Bestimmung der in der entscheidenden Gleichung (7b) enthaltenen Größen Lambda, Q_{ges} und Q_{max} ermöglichen und zu Werten für die regionale Hirndurchblutung führen, die innerhalb der oben gemachten Abschätzung liegen.

3.1 Annahmen für Lambda

In Unkenntnis genauer Werte wird Lambda als konstant angenommen, jedoch soll folgende Einteilung gelten.

Die ausgewählten Regionen in den Aufnahmepositionen anterior-posterior und Seitenlage (s.u.) lassen sich in zwei Gruppen einteilen, die sich grundsätzlich unterscheiden.

Die eine Gruppe stellt Gebiete dar, die extrakraniell liegen, kein Hirngewebe enthalten und fast ausschließlich aus Gefäßen bestehen, während die andere Gruppe Bezirke erfaßt, die überwiegend Hirngewebe beinhalten. Die Werte für die regionale Durchblutung sollten in den Regionen in welchen große arterielle Zufluß- oder venöse Abflußgefäße lokalisiert sind (Regionen III - VI bei a.-p. Aufnahmen, Regionen IV - VIII bei Aufnahmen in Seitenlage) erheblich höher liegen, als diejenigen Werte von Gebieten mit vorwiegend Hirngewebe; das sind alle übrigen. Die Ergebnisse entsprechen nicht diesen Erwartungen, wenn bei allen Berechnungen der gleiche Wert für Lambda $\lambda = 0.05$ verwendet wird. Nach LASSEN et.al. (6) gilt dieser Wert nur für reines Hirngewebe. Entsprechend der Definition von Lambda (siehe Abschnitt 2.2.2) steigt dessen Wert proportional zum Anteil des Plasmavolumens der betreffenden Region. Er nähert sich mit zunehmenden Plasma- bzw. Blutgehalt des erfaßten Bezirks dem Wert Eins. Für die Gebiete der Halsregion oder der venösen Abflußgebiete des Gehirns ist für den Wert von Lambda folgende Abschätzung denkbar. Enthält das von der region of interest erfaßte Gebiet je zur Hälfte Blut und Gewebe, so ist der Volumenanteil des Plasmas am erfaßten Gewebebezirk 30 %; der Plasmavolumenanteil des Blutes mit 60 % bleibt unverändert. Das Verhältnis beider Plasmavolumenanteile bestimmt den Wert von Lambda. Er beträgt in diesem Fall 0.5 und damit etwa das 10-fache des Wertes für reines Hirngewebe. Daraus ergeben sich um den Faktor 10 größere Werte für die regionale Durchblutung in Bezirken, die überwiegend aus Blutgefäßen bestehen. Der Wert von Lambda wird deshalb in der vorliegenden Arbeit $\lambda = 0.05$ ml/g gesetzt in Bezirken, die überwiegend Hirngewebe erfassen und $\lambda = 0.5$ ml/g in Regionen, die vor allem große Gefäße enthalten.

Es sei darauf hingewiesen, daß der Wert für Lambda auch bei Verwendung frei diffundierender Indikatoren (Xe) relativ großen Schwankungen unterworfen ist. Differenziert man das Hirngewebe in graue und weiße Substanz und wird die Abhängigkeit des Lambda-Wertes von der Hämoglobinkonzentration beachtet, so ergeben sich erhebliche Unterschiede für den Wert des Verteilungskoeffizienten. In der Übersichtsarbeit von LASSEN et.al. (6, 21) wird ein Wert für Lambda bei einer Hb-Konzentration von 7 g% für die graue Substanz von $\lambda_{\text{grau}} = 0.96 \text{ ml/g}$ und für die weiße Substanz $\lambda_{\text{weiß}} = 1.80 \text{ ml/g}$ angegeben. Daraus ergibt sich ein mittlerer Wert von $\lambda_{\text{mittel}} = 1.30 \text{ ml/g}$ bei der Annahme von 60 % grauer und 40 % weißer Substanz. Entsprechende Werte für eine Hb-Konzentration von 18 g% sind $\lambda_{\text{grau}} = 0.75$ und $\lambda_{\text{weiß}} = 1.41$, mit dem Mittelwert $\lambda_{\text{mittel}} = 1.02 \text{ ml/g}$. Die Schwankungen des Mittelwertes betragen also um 30 %. Außerdem muß auf die hohe Lipidlöslichkeit von Xe hingewiesen werden, die auch zur Unsicherheit des Lambdawertes bei freidiffundierenden Radioindikatoren beiträgt (22).

3.2 Annahmen für Q_{max}

Q_{max} ist nach Gleichung (7b) die Gesamtmenge des in das Gewebe eingeströmten Radionuklids. Bei intravenöser Injektion muß wegen der auftretenden Dispersion angenommen werden, daß in keinem Augenblick der Messung die gesamte Menge des Indikators gleichzeitig im Gesichtsfeld des Meßgerätes erscheint. Das Maximum der Perfusionskurve nach intravenöser Injektion eines nicht diffundierenden Indikators entspricht also nicht dem Q_{max} der Perfusionskurve nach Bolus-Injektion eines frei diffundierenden Indikators in die a. carotis interna.

Es muß vielmehr angenommen werden, daß zum Zeitpunkt des Maximums noch Indikatormenge in das vom Detektor erfaßte Gebiet einfließt oder Indikatormenge dieses Gebiet bereits wieder verlassen hat. Im Maximum der Perfusionskurve der Abbildung 2 wird ein Zufluß in das Gebiet egalisiert durch einen gleich großen Abfluß aus dem gleichen Gebiet. Nur im Ausnahmefall ist im Maximum der Zufluß beendet und hat der Abfluß noch nicht begonnen. Nur dann ist der Maximalwert der Abbildung 2 gleich dem Maximalwert der Abbildung 1. Zur Ermittlung eines angenäherten Wertes für $Q_{\max}$ wird $Q_{\max}$ ersetzt durch folgenden Ausdruck:

$$Q_{\max} \longrightarrow \frac{1}{(t_{\max} - t_0)} \int_{t_0}^{t_{\max}} Q(t) dt \cdot C_k = Q'_{\max} \quad (8)$$

Die Perfusionskurve $Q(t)$ wird also vom Erscheinen des Indikators bis zum Erreichen des Maximums integriert und durch die Anstiegszeit dividiert. Es werden dadurch die Indikatormengen vernachlässigt, die vor Erreichen des Maximums bereits das Gebiet wieder verlassen bzw. nach Erreichen des Maximums noch in dieses Gebiet einströmen. Im allgemeinen errechnen sich dadurch zu kleine Werte für $Q'_{\max}$. Diesem Umstand wird durch einen Korrekturfaktor C_k Rechnung getragen, der bei den vorliegenden Berechnungen den Wert 3 annimmt. Es ist der wesentliche Vorzug der vorgeschlagenen Näherung, daß die Anstiegszeit $(t_{\max} - t_0)$ und der Kurvenverlauf von $Q(t)$ während der Einstromphase berücksichtigt werden. Dadurch nehmen die hämodynamischen Eigenschaften des Gewebes unmittelbaren Einfluß auf die Berechnung der regionalen Hirndurchblutung. Zeit-Aktivitätskurven von Gebieten, die gut vaskularisiert sind und durch hämodynamisch niedrige Strömungswiderstände gekennzeichnet sind, sollten sich durch einen schnellen Anstieg und

im Vergleich zur Gleichgewichtskonzentration große Maximalwerte auszeichnen. Solche mit schlechter Vaskularisierung und hohen Strömungswiderständen durch langsamen Anstieg und niedrigen Maximalwerten.

3.3. Annahmen für die näherungsweise Bestimmung von Q_{ges}

In der exakten Theorie von MEYER und ZIERLER stellt Q_{ges} die Fläche unter der extern gemessenen Zeit-Aktivitätskurve dar. Bei intravenöser Injektion eines nicht diffundierenden Radionuklids wird diese Fläche verfälscht. Einmal durch die Überlagerung von Beiträgen aus den Versorgungsgebieten von a. carotis interna und externa und deren venösen Rückflüssen. Zum anderen führt eine intravenöse Injektion eines nicht diffundierenden Indikators unvermeidlich zu ein- bis mehrmaliger Rezirkulation. Diese bewirkt nach spätestens einer Minute die Einstellung einer gleichmäßigen Durchmischung von Radionuklid mit dem Blut und damit einen Gleichgewichtszustandes. Siehe Abbildung 2.

Die Überlagerung intra- und extrakranieller Aktivitäten der injizierten Gesamtmenge des Radionuklids kann bei intravenöser Injektion grundsätzlich nicht getrennt werden. Dagegen kann für die Einstellung eines Gleichgewichtes als Folge der Rezirkulation die Annahme gemacht werden, daß sie beginnt, wenn die Einströmphase beendet ist: Das Ende der Einströmphase wird mit dem Zeitpunkt des Maximums der Zeit-Aktivitätskurve gleichgesetzt und ist der Beginn der Gleichgewichtseinstellung. Über den Verlauf der Gleichgewichtseinstellung wird die Annahme gemacht, daß es sich um eine Logarithmusfunktion handelt. Dies wird damit begründet, daß die Einstellung des Gleichgewichtes ein Anreicherungsverfahren ist. Dieser ist der um-

gekehrte Vorgang einer Verdünnung, welche sich durch eine Exponentialfunktion darstellen läßt. Die Umkehrfunktion der Exponentialfunktion ist jedoch die Logarithmusfunktion. Die Zeit-Aktivitätskurve wird also mit einer zum Zeitpunkt des Maximums der Zeitaktivitätskurve beginnenden und an den Gleichgewichtszustand angepaßten Logarithmusfunktion $U(t)$ korrigiert. Die Integration der Differenzfunktion ersetzt in Formel (7b) den Wert Q_{ges} .

Also:

$$Q_{ges} \longrightarrow \int_{t_0}^{t_g} (Q(t) - U(t)) dt = Q'_{ges} \quad (9)$$

In Formel (9) bedeuten t_0 den Beginn der Zeit-Aktivitätskurven und t_g die Zeit bis zur Einstellung des Gleichgewichtes. Für t_g wurde in allen Berechnungen $t_g = 60$ sec. gesetzt, was in guter Übereinstimmung mit allen gemessenen Zeit-Aktivitätskurven und mit Schätzungen aus angiographischen Messungen in Einklang steht. Der Einführung der Integrationsgrenze $t_g = 60$ sec. haftet zweifellos eine gewisse Willkür an. Alle in dieser Arbeit ermittelten Zeitaktivitätskurven (bisher etwa 100 Kurven) bestätigen die Einstellung des Gleichgewichtes nach spätestens 1 Minute. Die Begrenzung der Meßzeit auf $t_g = 60$ sec. stellt einen weiteren Vorteil gegenüber den Auswertmethoden anderer Autoren (8 - 13, 22, 23, 27, 35) dar. Sie führt zu definierten Verhältnissen für die Bestimmung der notwendigen Größen (Q_{max} und Q_{ges}) zur Errechnung der regionalen Hirndurchblutung nach Gleichung (10). Bei den genannten Autoren besteht die Schwierigkeit die Größe Q_{ges} hinreichend genau zu bestimmen. Die dort notwendigen Meßzeiten betragen etwa 15 min. gegenüber 1 min. in der vorliegenden Näherung.

Die Anpassung der Korrekturfunktion $U(t)$ an die Aktivität

nach einer Minute berücksichtigt die Besonderheiten der erfaßten Hirnregion. In einem gut vaskularisiertem Gewebe stellt sich nach 1 min. ein höherer Wert der Aktivität ein als in einem schlecht vaskularisiertem Hirnbezirk. Auf weitere Einzelheiten der Zeit-Aktivitätskurven weisen die Darstellungen in Abschnitt (4) hin.

Als Näherung für die Berechnung der regionalen Hirndurchblutung nach intravenöser Injektion eines nicht diffundierenden Radionuklids ergeben sich somit die Beziehungen:

$$\begin{aligned} \text{mit} \quad rCBF &= 100 \lambda_{nd} \cdot Q'_{\max} / Q'_{\text{ges}} \quad \text{ml/100g/min.} \\ Q'_{\text{ges}} &= \int_{t_0}^{t_g} (Q(t) - U(t)) dt \\ Q'_{\max} &= \frac{1}{(t_{\max} - t_0)} \int_{t_0}^{t_{\max}} Q(t) dt \cdot C_k \quad \text{mit} \quad (10) \\ C_k &= 3.0 \\ \lambda &= 0.05 \text{ ml/g für Hirngewebe} \end{aligned}$$

$$\lambda = 0.5 \text{ ml/g für Regionen mit großen Blutgefäßen.}$$

Dabei ist $U(t)$ im Intervall $(t_0, t_{\max})$ gleich Null zu setzen.

Die entwickelten Formeln (10) lassen erkennen, daß sie wichtige Parameter enthalten, welche die Perfusion eines Gewebes kennzeichnen. Solche Charakteristika sind die Anstiegszeit $(t_{\max} - t_0)$; der Gleichgewichtswert nach $t_g = 60 \text{ sec.}$, das Maximum der Zeit-Aktivitätskurve und implizit auch das Verhältnis von Maximalaktivität und Gleichgewichtsaktivität. Die Einführung dieser Größen läßt die berechnete Hoffnung zu, daß die mit Formel (10) durchgeführten Bestimmungen der regionalen Hirndurchblutung zu

klinisch sinnvollen Ergebnissen führen.

3.4 Eigenschaften des Rechenprogramms zur Auswertung der Zeit-Aktivitätskurven

Zur Auswertung der auf Lochstreifen vorliegenden Zeit-Aktivitätskurven der verschiedenen Regionen wurde ein Fortran-Programm aufgestellt. Die Berechnungen wurden am Rechenzentrum der Universität Erlangen-Nürnberg auf einem Rechner des Typs CD 3300 durchgeführt.

Bevor die durch Integration zu bestimmenden Größen $Q'_{\max}$ und Q'_{ges} aus Formel (10) berechnet werden können, müssen die Zeit-Aktivitätskurven geglättet werden, da die ungeglätteten Kurven keine genaue Bestimmung der Integrationsgrenzen t_o , $t_{\max}$ und t_g zulassen. Zur Glättung der Originalkurven wurden mehrere Verfahren getestet auf die in Kapitel 6 ausführlich eingegangen wird. Zunächst soll das bei der Bestimmung der regionalen Durchblutung verwendete Rechenprogramm erläutert werden.

Nach dem Einlesen und Glätten der auf Lochstreifen gespeicherten Werte der Zeit-Aktivitätskurven werden folgende Parameter abgefragt oder deren Werte berechnet:

1) Untergrund

2) Anfangskoordinaten der Zeit-Aktivitätskurve: t_o

3) Koordinaten des Maximums der Zeit-Aktivitätskurve: $t_{\max}$

4) Gleichgewichtsaktivität nach 60 sec.: $\bar{Q}(t_g)$

5) Berechnung von $Q'_{\max} = \frac{1}{(t_{\max} - t_o)} \cdot \int_{t_o}^{t_{\max}} Q(t) dt \cdot C_k$
mit $C_k = 3,0$

$$6) \text{ Berechnung der Funktion } U(t) = \frac{\log(t-t_{\max}+1)}{\log(t_g-t_{\max})} \bar{Q}(t_g)$$

$U(t)$ ist definiert in Intervall $(t_{\max}, t_g)$

$$7) \text{ Berechnung von } Q'_{\text{ges}} = \int_{t_0}^{t_g} (Q(t) - U(t)) dt$$

$$8) \text{ Berechnung von } rCBF = 100 \cdot \lambda \cdot Q'_{\max} / Q'_{\text{ges}}$$

(ml/100g/min.) mit $\lambda = 0.05$ (ml/g) für Gehirn

bzw. für Gefäße $\lambda = 0.5$ (ml/g).

Im Verlauf des Hauptprogramms können an beliebiger Stelle mit Hilfe eines Zeichenprogramms die Zeit-Aktivitätskurven in vorwählbarem Format ausgedruckt werden.

Zur Bestimmung des Untergrundes wurde über einen Zeitraum von 3 sec. nach Beginn der Messung gemittelt. Die Festlegung der Gleichgewichtsaktivität erfolgte mit den Meßpunkten der 57. bis 60. Sekunde nach t_0 , dem Anfang der Zeit-Aktivitätskurve.

Erfahrungsgemäß macht die Festlegung des Kurvenanfangs t_0 große Schwierigkeiten, insbesondere bei ungeglätteten Kurven. Hier muß mit einer Ungenauigkeit von etwa 2 Meßpunkten gerechnet werden. Das entspricht einem Zeitfehler von etwa 0.6 sec.. Die Bestimmung des Kurvenmaximums wirft ähnliche Probleme auf. Statistische Schwankungen und das Auftreten von Nebenmaxima erschweren die genaue Bestimmung von $t_{\max}$. Beide Parameter t_0 und $t_{\max}$ lassen sich nur bei Verwendung von geeigneten Glättungsoperationen hinreichend genau bestimmen. (Siehe Kap. 6).

In Abbildung 3 sind die Kurvenverläufe der Meßkurve, der gelätteten Meßkurve und der Untergrundfunktion $U(t)$ dargestellt, wie sie vom Rechner mit Hilfe des Computerprogramms ermittelt werden.

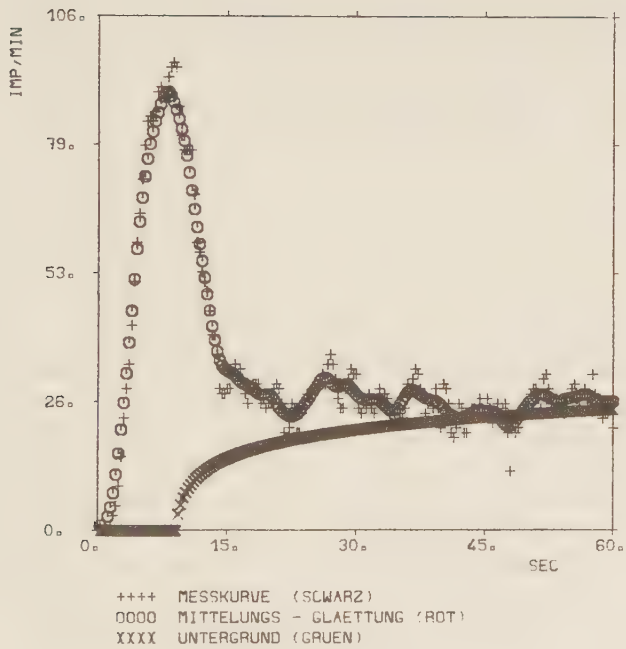


Abb. 3 Graphische Darstellung des Auswerteverfahrens

4.0 MESSUNGEN UND ANWENDUNGEN DER VORGESCHLAGENEN AUSWERTMETHODE

Zur Prüfung der Tauglichkeit der im vorangehenden Abschnitt entwickelten Auswertmethode wurden Zeitaktivitätskurven nach intravenöser Injektion des nicht diffundierenden Radionuklids Technetium ^{99m}Tc gewonnen und nach der vorgeschlagenen Auswertmethode ausgewertet. Dazu wurde folgende Untersuchungstechnik angewendet.

4.1 Meßtechnik

4.1.1 Testsubstanz

Das metastabile Radionuklid ^{99m}Tc ist (aus kommerziellen ^{99}Mo -Molybdän Generatoren) in der Pertechnetat-form leicht erhältlich. Es emittiert ausschließlich Gammastrahlung, überwiegend mit einer Energie von 140 KeV. Gammastrahlung in diesem Energiebereich wird von NaJ (Tl)-Kristallen mit großer Elektronenausbeute absorbiert und stellt für den Patienten auch bei wiederholten Untersuchungen nur eine geringe Strahlenbelastung dar. Hinzu kommt die günstige Halbwertszeit des ^{99m}Tc von 6 Std.. Die Absorption von Gammastrahlung im Knochen nimmt mit fallender Energie erst im Energiebereich unterhalb 100 KeV stark zu. Deshalb stellt die Absorption der Gammastrahlung von ^{99m}Tc durch den Schädelknochen kein ernsthaftes Problem dar. Für die Injektion wurden etwa 15 mCi Aktivität verwendet und so rasch wie möglich in die Cubitalvene appliziert. Die Injektionsdauer betrug maximal 1 sec.. Zur Sicherstellung möglichst gleicher Versuchsbedingungen erfolgte die Injektion ohne Ausnahme durch den gleichen Untersucher.

4.1.2 Detektor-, Speicher- und Bearbeitungssystem

Als Detektor diene eine Anger-Gamma-Kamera ⁺⁾ mit einer nutzbaren Feldgröße von 26 cm Ø. Es handelt sich um ein hinreichend auflösendes Kamerasystem, das eine Bildwiedergabe der aktuellen Aktivitätsverteilung des radioaktiven Indikators über einem beliebigen Organ oder Organteil erlaubt. Der Detektor besteht aus einem Szintillationskristall mit einem Durchmesser von 13 inch, welcher die Gammastrahlung in Licht umsetzt und eine örtliche Zuordnung des Lichtblitzes im Kristall zum Ort des Zerfallsereignisses im Gewebe ermöglicht. Die Ortskoordinaten werden durch eine Analog-Elektronik ermittelt und dazu benutzt, den Elektronenstrahl eines Oszillographen an den korrespondierenden Ort auf dem Bildschirm auszulenkten. Die Helligkeit auf dem Schirm korrespondiert mit der Aktivität im Gewebe mit Hilfe einer Integration über ein Flächenelement des radioaktiven Organs.

Die benutzte Anordnung erzielt eine örtliche Auflösung von etwa 3,5 mm. Auf dem Bildschirm eines Speicheroszilloskops kann das Entstehen des Szintigramms sowie die zeitliche Veränderung der Aktivitätsverteilung über dem Gewebe unmittelbar verfolgt werden. Mit einer Polaroidkamera können an einem weiteren Oszilloskop Teilzeitintervalle photographisch festgehalten werden.

Die Radikamera ist "on line" an einem Computer mit Plattenspeicher ⁺⁺⁾ angeschlossen. Der Arbeitsspeicher hat eine Kapazität von 16 K. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurden im Abstand von 0.3 sec. in frame mode Szintigramme in einem Matrixformat von 64 x 64 gespeichert.

⁺⁾ Radicamera I, Nuclear Data - jetzt CGR

⁺⁺⁾ ND 812 des Systems Med II

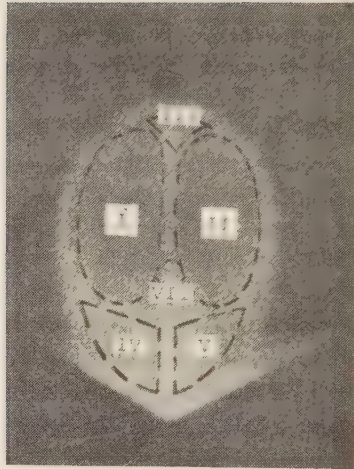
Diese können innerhalb beliebiger Zeitintervalle aufaddiert und als resultierendes Summenszintigramm dargestellt werden. Dadurch wird die u.a. von RÜSLER (16) angewandte Serienschintigraphie möglich.

Zur Darstellung von Zeitaktivitätskurven werden mit Hilfe der Lichtgriffeltechnik in einem aufaddierten Summenszintigramm Regionen festgelegt (region of interest) aus denen mit Hilfe der dem Rechner verfügbaren Software die über solchen Regionen gemittelten Zeitaktivitätskurven bestimmt werden. Die numerischen Werte der auf dem Bildschirm darstellbaren Kurven können entweder ausgedruckt oder mit Hilfe eines schnellen Stanzers auf Lochstreifen ausgegeben werden.

In den Abbildungen 4 und 12 sind die für a.-p.- und Seitenaufnahmen gewählten Regionen dargestellt. Beispiele für die bei einer a.-p.-Aufnahme ermittelten Zeitaktivitätskurven der regions of interest zeigen die Abbildungen 5 bis 11. Entsprechende Perfusionskurven für die Aufnahmen in Seitenposition sind in den Abbildungen 13 bis 21 dargestellt.

4.2. A.-p.-Aufnahmen bei negativem Befund im Szintigramm (Normalfälle)

Die Zeitaktivitätskurven von Untersuchungen in a.-p.-Aufnahmeposition eignen sich gut für den Seitenvergleich. Dies gilt im besonderen für die Regionen I und II, die überwiegend Hirngewebe erfassen und unwesentlich durch extrakranielle Überlagerungen verfälscht werden. Bei der Festlegung der Regionen mit dem Lichtgriffel muß darauf geachtet werden, daß die Projektion der Schädelkallotte (Rand der Regionen) nicht mit erfaßt wird.



Regionen:

I : Hemisphäre re.	V : Halsgefäße li.
II : Hemisphäre li.	VI : Halsgefäße re. u.li.
III : Sinus sagittalis	(Region IV u.Region V)
IV : Halsgefäße re.	VII : Confluens sinuum

Abb. 4: Festlegung der Regionen bei a.-p.-Aufnahmen

In Abbildung 5 ist das Szintigramm, in den Abbildungen 6 bis 11 sind die Zeitaktivitätskurven einer 53 Jahre alten Patientin dargestellt, bei der die anschließende Untersuchung auch am Scanner keinen pathologischen Befund erkennen ließ.

4.2.1 Region I (Hemisphäre re.) und Region II (Hemisphäre li.)

Die Zeitaktivitätskurven dieser Regionen zeichnen sich durch hohe Ähnlichkeit aus. Bei gesunden Probanden wird eine bis auf bekannte physiologische Schwankungen gleichstarke mittlere Durchblutung erwartet. Lage und Wert des Maximums sind nahezu identisch, die Gleichgewichtsaktivitäten nach 60 sec. haben den gleichen Wert. Die Anstiegsteilheiten beider Kurven stimmen gut überein. Die Berechnung der rCBF-Werte (mit $\lambda = 0.05$ ml/g) nach der modifizierten Methode ergab im vorliegenden Fall für die linke Hemisphäre : 72.7 ml/100 g/min. und für die rechte Hemisphäre : 64.4 ml/100 g/min.

4.2.2 Region II (Sinus sagittalis)

Die zur Region III gehörende Zeitaktivitätskurve ist in Abbildung 8 dargestellt.

Diese Region ist räumlich kleiner, was durch einen kleineren Maximalwert der Zeitaktivitätskurve zum Ausdruck kommt. Der Einstrom in den sinus sagittalis erfolgt später und langsamer als in die Hemisphären. Niedrige Strömungsgeschwindigkeiten wie sie im venösen Blut des Sinus sagittalis vorliegen, entsprechen niedrigen Durchblutungswerten. Die Berechnung ergibt den Wert: 54.4 ml/100 g/min. (gerechnet mit $\lambda = 0.05$ ml/g).



Abb. 5: Hirnszintigramm a-p Aufnahme
I.7 Patient weibl., 53 Jhre.

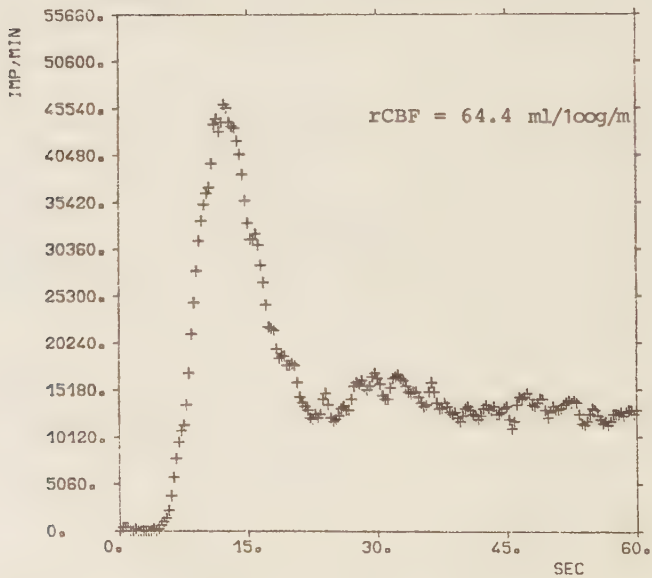


Abb. 6 : I.7 PATIENT WEIBL., 53 JHRE.
HIRNPERFUSIONSKURVE A-P AUFNAHME
REGION HEMISPHERE RE.

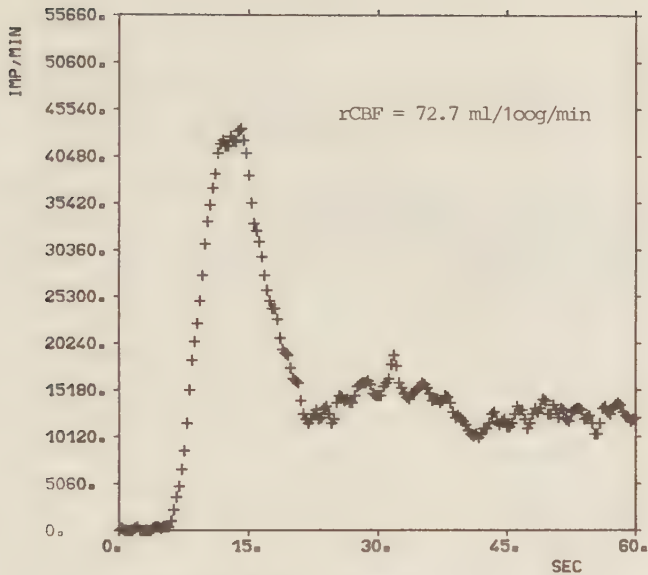


Abb. 7: I.7 PATIENT WEIBL., 53 JHRE.
HIRNPERFUSIONSKURVE A-P AUFNAHME
REGION HEMISPHERE LI.

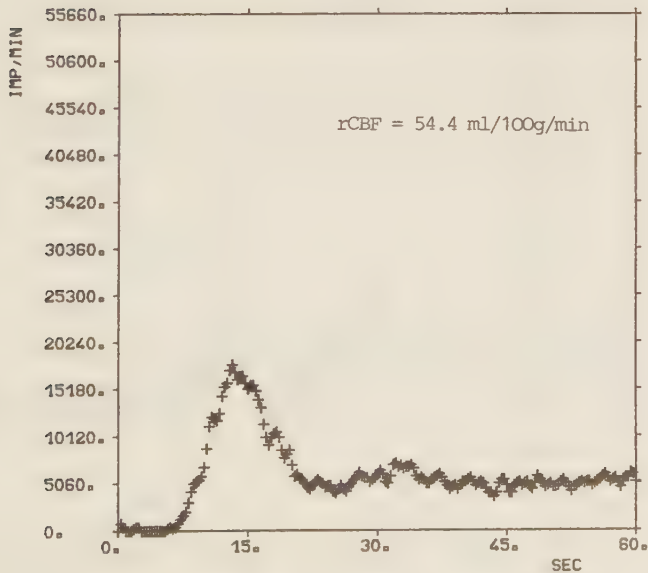


Abb. 8: I.7 PATIENT WEIBL., 53 JHRE.
HIRNPERFUSIONSKURVE A-P AUFNAHME
REGION SINUS SAGGITALIS

4.2.3 Die Regionen IV, V und VI, Halsgefäße li., Halsgefäße re., Halsgefäße li. und re.

Die Zeitaktivitätskurven dieser Regionen, dargestellt in den Abbildungen 9 bis 11 erfassen sowohl den Einstrom als auch den Ausstrom der Aktivität. Es sind Gebiete hoher Strömungsgeschwindigkeiten und hoher Durchblutung. Die Untersuchung dieser Gebiete sollte prüfen, ob es möglich ist, ausreichend gute, ausschließlich den arteriellen Einfluß erfassende Einstromkurven zu erhalten. Solche Einflußkurven sind in Kapitel 6.2 von großer Wichtigkeit. Es zeigte sich, daß die dort geforderte Genauigkeit nicht erzielt werden kann. Die exakte Bestimmung solcher Einflußkurven wird bei intravenöser Injektion durch die Dispersion des Bolus im kleinen Kreislauf und durch starke Überlagerungseffekte der Versorgungsgebiete von a.carotis interna und externa verhindert. Sie sollten zunächst dazu dienen, die Auswertmethode grob zu testen und Seitenvergleiche anzustellen.

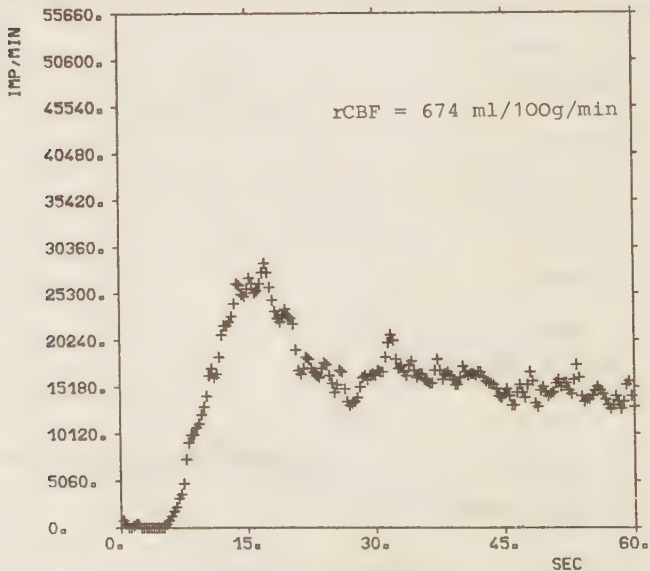


Abb. 9: I.7 PATIENT WEIBL., 53 JHRE.
HIRNPERFUSIONSKURVE A-P AUFNAHME
REGION CAROTIS LI.

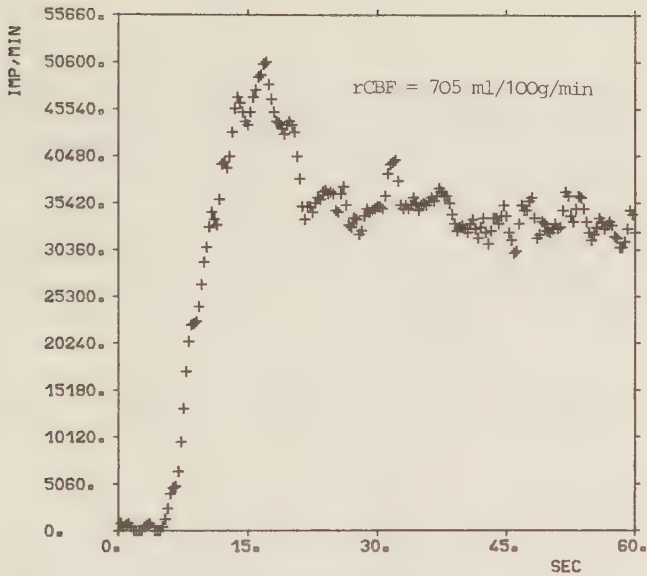


Abb. 10: I.7 PATIENT WEIBL., 53 JHRE.
HIRNPERFUSIONSKURVE A-P AUFNAHME
REGION HALSGEFÄSSE

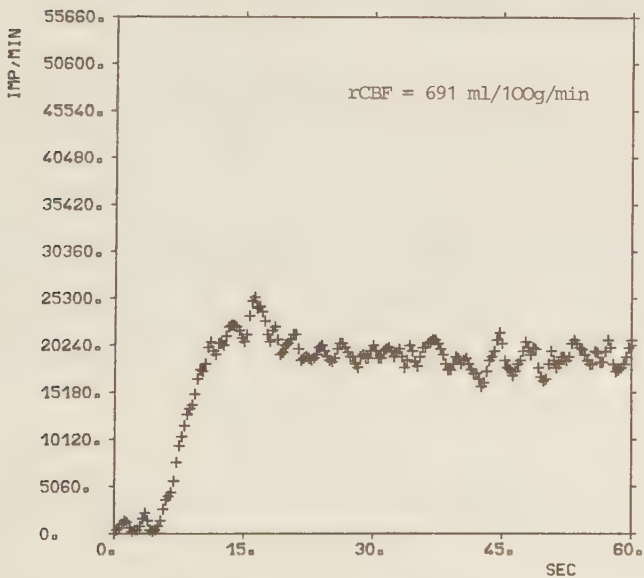


Abb. 11: I.7 PATIENT WEIBL., 53 JHRE.
HIRNPERFUSIONSKURVE A-P AUFNAHME
REGION CAROTIS RE.

Vergleicht man die Zeitaktivitätskurve der linken a.carotis mit der der rechten a.carotis, (Abb. 9 und 10) so ergibt sich nicht die erwartete Übereinstimmung. Die Zeitaktivitätskurve der rechten a.carotis weist kein ausgeprägtes Maximum auf, jedoch eine um etwa 30 % höhere Gleichgewichtskonzentration als die der linken a.carotis. Der unterschiedliche Verlauf beider Kurven kann zwei Ursachen haben:

1. Eine unsymmetrische Festlegung der Regionen IV und V mit dem Lichtgriffel hat bei Region IV nur zum Teil die a.carotis erfaßt.
2. Das Lumen der rechten a.carotis ist eingengt, z.B. durch atherosklerotische Auflagerungen in der Carotidgabel. Die Folge wäre eine Einflußbehinderung, eine Erniedrigung der Strömungsgeschwindigkeit und somit eine Verminderung der Durchblutung im Gebiet der rechten a.carotis.

Die Berechnung der regionalen Durchblutung in diesen Regionen ergab (gerechnet mit $\lambda = 0.5$ ml/g) für das Gebiet der rechten a.carotis: 691 ml/g und für die Region der linken a.carotis den Wert: 674 ml/100 g/min.

Die Frage einer Stenose können diese Werte nicht sicher beantworten, denn sie stellen eine Mittelung über die region of interest dar. Eine vielleicht vorliegende Stenose der a.carotis interna kann kompensiert werden durch einen erhöhten Durchfluß in der a.carotis externa oder umgekehrt. Die Mittelung kann in beiden Fällen den gleichen Wert für die Durchblutung ergeben.

Die Abbildung 11 stellt die Zeitaktivitätskurve der gesamten Halsregion dar (Region VI). Sie ist in recht guter Näherung eine Addition der Zeitaktivitätskurve von Region IV und V. Die Besonderheit der Abbildung 11 be-

steht in den Nebenmaxima. Trifft die Annahme einer Einflußstauung und der damit verbundenen verringerten Strömungsgeschwindigkeit in Region IV zu, so muß auch ein zeitliches Nacheinander der Aktivitätsmaxima beider Regionen erwartet werden. Die zeitlichen Abstände des ersten Maximums zum Hauptmaximum beträgt 3.6 sec. der des Hauptmaximums zum zweiten Nebenmaximum 2.7 sec., Zeiten, die nicht statistischen Schwankungen oder der Dispersion des Bolus zugeschrieben werden können. Die Zeitaktivitätskurve der Region VI spricht demnach für die Annahme einer Einflußstauung im Gebiet der rechten Halsgefäße. Die im weiteren Verlauf bei allen Zeitaktivitätskurven auftretenden Schwankungen der Aktivität müssen den Einflüssen des venösen Rückstromes und der Rezirkulation zugeschrieben werden und entziehen sich einer ernstzunehmenden Deutung. Derartige Gruppen von Maxima bereiten der Auswertung der Zeitaktivitätskurven große Schwierigkeiten, ermöglichen sie doch keine exakte Bestimmung der Parameter $Q'_{\max}$ und Q'_{ges} für Gleichung (10). An dieser Stelle wird die Bedeutung von geeigneten Glättungsoperationen für die Zeitaktivitätskurven besonders deutlich, auf die in Kapitel 6.1 ausführlich eingegangen werden soll. Die Berechnung der regionalen Durchblutung ergab für Region VI den Wert 705 ml/100 g/min. Die Ergebnisse aller in a.-p.-Aufnahmeposition untersuchten Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Aus ihr kann auch entnommen werden, daß die Auswertung des reli.-Verhältnisses beider Hemisphären zu erfreulich guten Resultaten geführt hat.

Patient	Hemi.re.	Hemi.li.	re./li. Verh.	Sin. sagitt.	Hals- gef.	A.carotis re.	A.carotis li.
I. 1 15 J.m	59,5	84,1	0,71	57,6	401	521	518
I. 2 29 J.m.	65,3	68,5	0,95	72,0	503	549	585
I. 3 44 J.w.	54,2	48,3	1,12	39,8	512	393	468
I. 4 16 J.m.	51,5	59,3	0,87	47,0	534	667	763
I. 5 20. J.w	68,8	71,4	0,96	71,7	483	569	572
I. 6 55 J.m	69,5	67,6	1,03	65,1	922	1030	991
I. 7 53 J.w	64,6	72,7	0,89	54,4	705	691	674
I. 8 65 J.m	48,7	44,3	1,10	79,8	416	509	534
I. 9 32 J.w	81,5	71,5	1,14	78,3	784	654	786
I. 10 50 J.w	45,6	43,5	1,05	39,6	332	308	382

gerechnet mit $\lambda = 0.5 \text{ ml/g}$

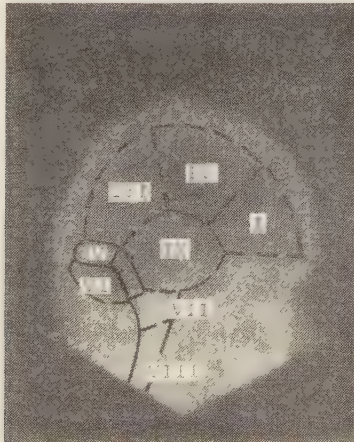
gerechnet mit $\lambda = 0.05 \text{ ml/g}$

Bestimmung der reg. Hirndurchblutung bei Patienten ohne pathologischen Befund
im Szintigramm. Aufnahmeposition: anterior - posterior. (ml/100 g/min).

Tab.: 1:

4.3 Seitenaufnahmen bei negativen Befund im Szintigramm

Die Festlegung der in Abbildung 12 schematisch dargestellten Regionen mit dem Lichtgriffel ist schwierig. Es muß darauf geachtet werden, daß die Projektion der Schädelkalotte nicht in die Regionen mit einbezogen wird. Außerdem sind die Begrenzungen der Regionen IV bis IX wegen ihrer Kleinheit verhältnismäßig ungenau. Gut darstellbar sind die Regionen I bis III und V. Sie sind deshalb von besonderem Interesse.



Regionen:

- | | |
|---|-------------------------|
| I : Frontal | V : Confluens sinuum |
| II : Parietal | VI : Cerebellum |
| III : Occipital-parietal | VII : Bulbus v.jug.sup. |
| IV : Sinus transv. et. sign. VIII: Aa. carotis re. u. li. | |
| IX : Temporal et a. carotis int. | |

Abb. 12: Festlegung der Regionen bei Seitenaufnahmen

Die in den Abbildungen 14 bis 21 dargestellten Zeitaktivitätskurven wurden bei einem 60 Jahre alten Patienten gewonnen, bei dem wiederum auch die anschließende szintigraphische Untersuchung am Scanner keinen pathologischen Befund erbracht hatte.

Die Abbildung 13 zeigt das zu diesem Patienten gehörige Szintigramm.



Abb. 13: Hirnszintigramm Seitenaufnahme re.
II. 12 Patient weibl., 60 Jahre

4.3.1 Die Regionen Frontal-, Parietal- und Parieto-occipital-Bereich (Regionen I bis III)

Betrachtet man die Zeitaktivitätskurven dieser Regionen, so stellt man eine große Ähnlichkeit fest. Erwartungsgemäß, denn diese Regionen erfassen überwiegend gleichartiges Hirngewebe. Dementsprechend muß mit wenig unterschiedlichen Ergebnissen für die regionale Hirndurch-

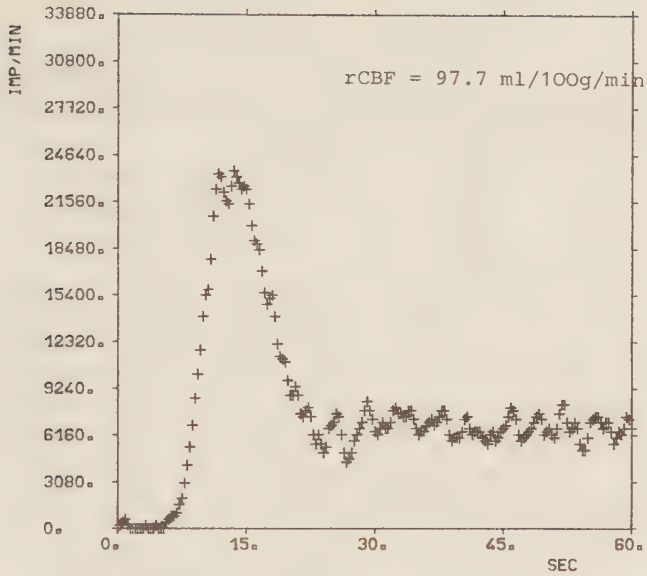


Abb. 14 : II.12.PATIENT, WEIBL., 60 JHRE
HIRNPERFUSIONSKURVE SEITENAUFNAHME RE.
REGION PARIETAL

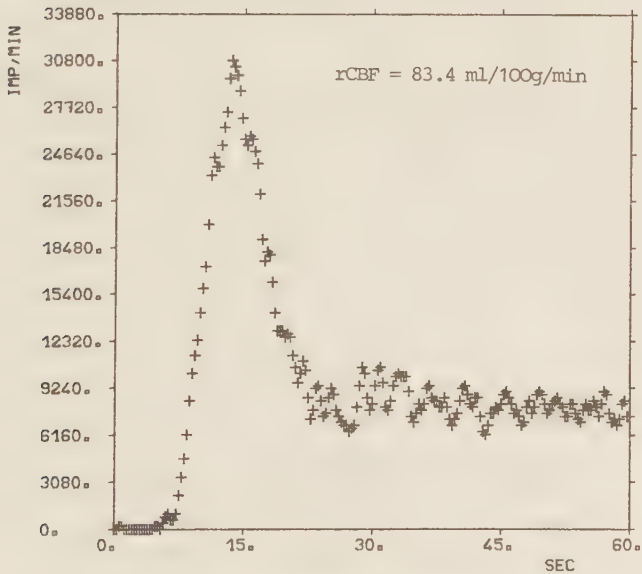


Abb. 15 : II.12.PATIENT, WEIBL., 60 JHRE
HIRNPERFUSIONSKURVE SEITENAUFNAHME RE.
REGION PARIETO-OCCIPITAL

blutung gerechnet werden. Tatsächlich ergab die Auswertung (mit $\lambda = 0.05$ ml/g) keine großen Schwankungen:

Reg. I	:	97.1 ml/100 g/min.
Reg. II	:	97.7 ml/100 g/min.
Reg. III	:	83.4 ml/100 g/min.

Aus diesen und den in Tabelle 2 aufgeführten exemplarisch ausgewerteten Zeitaktivitätskurven kann gefolgert werden, daß die Perfusionskurven von Regionen, die überwiegend gleichartiges Gewebe enthalten, charakteristische Ähnlichkeiten aufweisen, wie die Anstiegszeit, Gleichgewichtsaktivität nach 60 sec., maximale Aktivität und das Verhältnis Maximalaktivität zu Gleichgewichtsaktivität.

4.3.2 Die Regionen Sinus transv. et sigmoideus, Confluens sinuum und Bulbus V. jugularis sup. (Regionen IV, V, VII)

Diese Regionen erfassen überwiegend vernöse Abflußgebiete. Die dazugehörigen Zeitaktivitätskurven zeichnen sich bei Vergleich mit den Zeitaktivitätskurven der Regionen I bis III durch einen langsameren Aktivitätsanstieg und geringeren Aktivitätsabfall auf einen höheren Gleichgewichtswert aus. Siehe Abbildung 17 bis 19. Der höhere Gleichgewichtswert entspricht der großlumigen Vaskularisierung dieser Abflußgebiete. Der langsame Anstieg und der langsame Abfall der Aktivität steht für die niedrige Strömungsgeschwindigkeit und die fortschrittene Dispersion des Bolus in venösen Abflußgebieten. Dieser charakteristische Verlauf von Zeitaktivitätskurven aus venösen Abflußgebieten wurde bereits bei der Diskussion der Region III bei a.p.-Aufnahmen (Region des Sinus sagittalis) erwähnt.

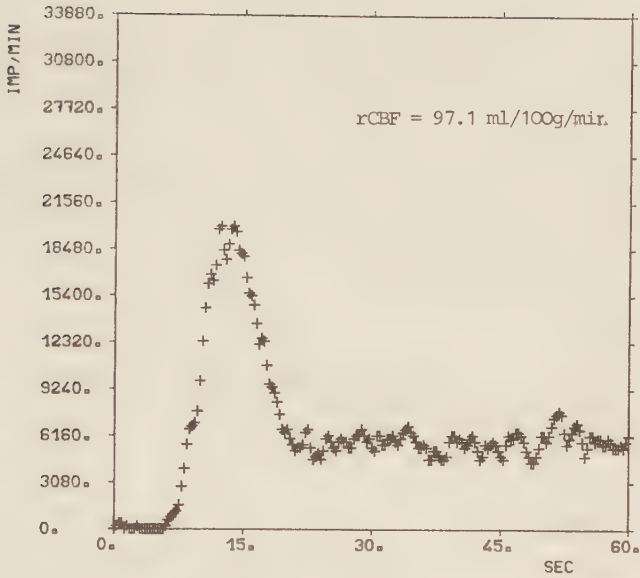


Abb. 16: II.12.PATIENT, WEIBL., 60 JHRE
HIRNPERFUSIONSKURVE SEITENAUFNAHME RE.
REGION FRONTAL

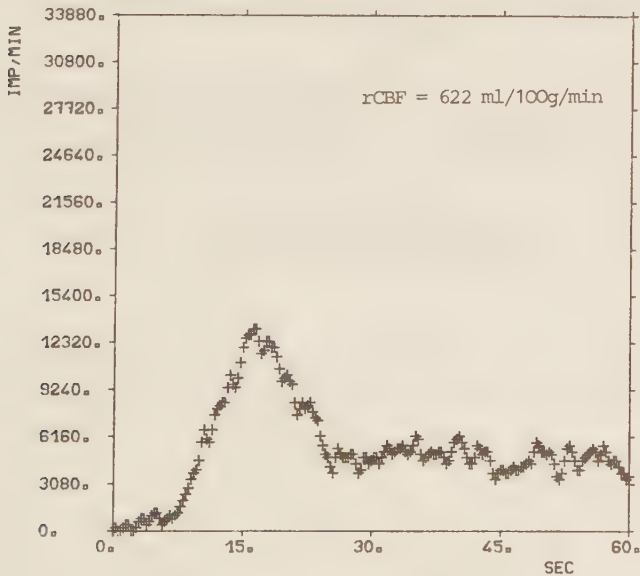


Abb. 17: II.12.PATIENT, WEIBL., 60 JHRE
HIRNPERFUSIONSKURVE SEITENAUFNAHME RE.
REGION SINUS TRANSV. ET SIGMOIDEUS

Folgende Werte für die regionale Durchblutung in diesen Gebieten wurde ermittelt mit $\lambda = 0.5 \text{ ml/g}$.

Region Sinus transv. et sigmoideus: 622 ml/100 g/min.

Region Confluens sinuum : 614 ml/100 g/min.

Region Bulbus V. jugularis sup. : 471 ml/100 g/min.

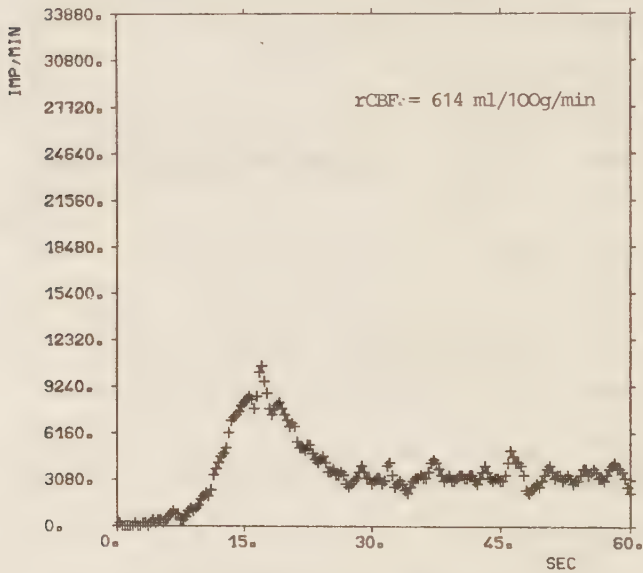


Abb. 18: II.12.PATIENT, WEIBL., 60 JHRE
HIRNPERFUSIONSKURVE SEITENAUFNAHME RE.
REGION SINUS CONFLUENS

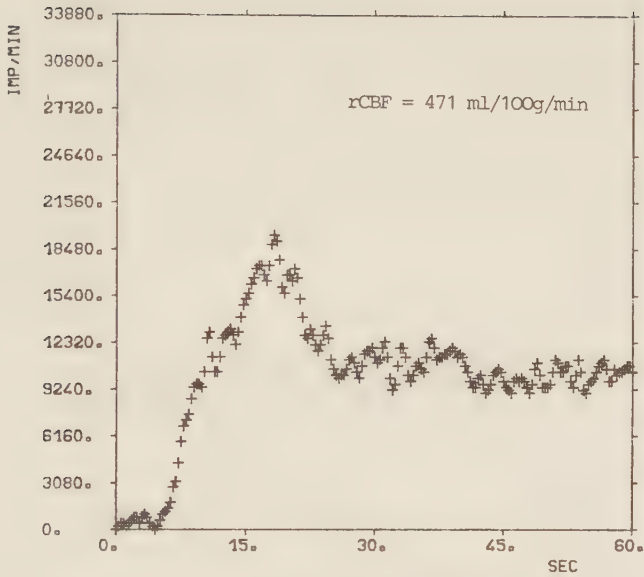


Abb. 19: 11.12.PATIENT, WEIBL., 60 JHRE
HIRNPERFUSIONSKURVE SEITENAUFNAHME RE.
REGION BULBUS V. JUGULARIS SUP.

4.3.3 Die Regionen Cerebellum, Aa. carotis li.u.re.
Zentralregionen: Temporal und Versorgungsge-
biet der Carotis interna (Regionen VI, VIII
und IX)

Der Bereich des Kleinhirns (Region VI) lässt sich nur schwer darstellen und wurde deshalb bisher nur in vereinzelten Fällen bearbeitet.

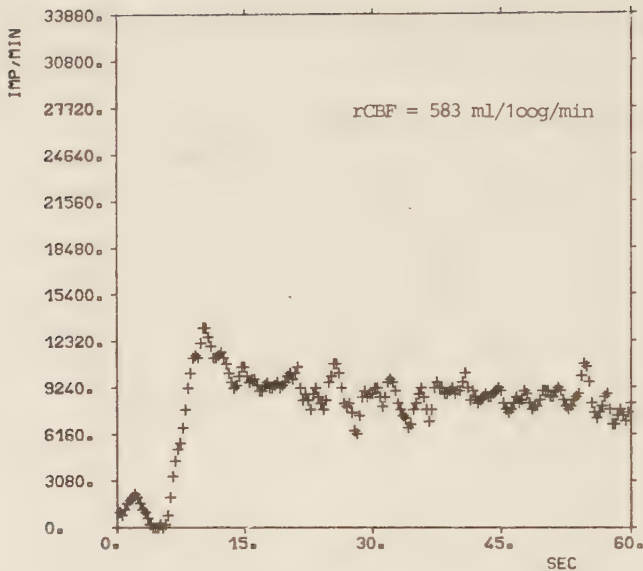


Abb. 20: II.12. PATIENT, WEIBL., 60 JHRE
HIRNPERFUSIONSKURVE SEITENAUFNAHME RE.
REGION CAROTIS LI. U. RE.

Die Region VIII (Abb. 20) bestätigt im wesentlichen das Ergebnis der Region VI (Abb. 9) bei a.-p.-Aufnahmen (Halsgefäße li. und re.). Bei Seitenaufnahmen der Halsregion ist man jedoch nie sicher, inwieweit eine Überlagerung von Einstrom und Abfluß stattfindet. Die Region IX (Abb. 21) beschreibt die Verhältnisse im temporalen Bereich des Schädels. Dieser enthält überwiegend Hirngewebe, weshalb die Zeitaktivitätskurve dieser Region große Ähnlichkeiten mit denen der Regionen I bis III hat.

Die Ergebnisse der Regionen VI, VIII und IX sind in Tabelle 2 bei dem Patienten II.12 aufgeführt.

Die Regionen IV bis VIII erfassen Bezirke, in welchen die arteriellen und venösen Halsgefäße sowie die großen venösen Abflußgebiete des Cerebrums verlaufen. Den Berechnungen wurde ein Wert für Lambda $\lambda = 0.5 \text{ ml/g}$ zu Grunde gelegt.

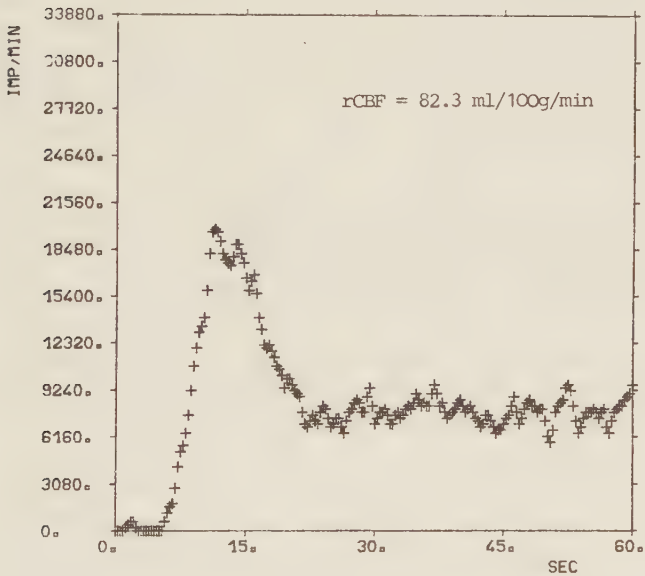


Abb. 21: II.12. PATIENT, WEIBL., 60 JHRE
HIRNPERFUSIONSKURVE SEITENAUFNAHME RE.
REGION TEMPORAL U. CAROTIS INT.

Die bisherige Besprechung von Zeitaktivitätskurven von Seiten- und a.-p.-Aufnahmen an je einem Beispiel soll stellvertretend für weitere untersuchte Patienten mit negativem Befund stehen. Die Ergebnisse aller bisher in Seitenposition untersuchten Patienten sind in Tabelle 2 dargestellt.

Patient	Frontal	Parietal	Occip- pariet.	Temporal Car.int.	Sin.trans. et sigm.	Bulb. v.jug.	A.carotis Sin. int./ext confl.
II. 1 34 J.w	35.6	33.0	29.0	-	360	-	-
II. 2 53 J.m	40.9	45.5	43.5	34,3	323	381	356
II. 3 47 J.m	38.2	34.4	49.6	-	400	372	421
II. 4 59 J.m	93.9	97.9	86.6	-	655	537	727
II. 5 24 J.m	69.6	78.6	72.1	115,3	693	745	1288
II. 6 46 J.m.	65.3	60.6	71.8	53.0	431	601	533
II. 7 45. J.w	67.2	79.9	68.7	73.5	849	534	904
II. 8 74 J.m	41.7	53.6	44.0	44.8	414	489	500
II. 9 37 J.m	78.8	83.5	82.2	75.0	680	504	692
II. 12 66 J.w	97.1	97.7	83.4	82.3	622	471	583
gerechnet mit $\lambda = 0.05 \text{ ml/g}$					gerechnet $\lambda = 0.5 \text{ ml/g}$		

Tab. 2 : Bestimmung der regionalen Hirndurchblutung bei Patienten ohne pathologischen Befund im Szintigramm. Aufnahmeposition: Seitenlage ml/100 g/min.

4.4 Anwendung der Auswertmethode bei positivem Befund im Szintigramm

Die Deutung der Perfusionskurven bei Patienten mit pathologischem Befund im Szintigramm ist zunächst problematisch, jedoch Ziel der diagnostischen Messungen. Aktivitätsspeichernde Areale können sowohl verursacht werden durch Gefäßprozesse, die die Bluthirnschranke durchbrochen haben (Tumoren) als auch durch eine pathologisch gesteigerte Vaskularisierung oder durch einen Gefäßverschluß. Schließlich sind Gefäßprozesse denkbar, die zu einer stark verminderten Vaskularisierung führen (Hirnerweichung, Zysten). Außerdem können Steal-Effekte zu Fehldeutungen führen. Sämtliche aufgeführten Möglichkeiten müssen bei der Interpretation der Hirnperfusionskurven in Betracht gezogen werden. Trotz der geschilderten Schwierigkeiten wurden die Hirnperfusionskurven mehrerer Patienten mit positivem Befund im Szintigramm nach der modifizierten Methode ausgewertet und der Versuch einer Deutung unternommen. An dieser Stelle sollen 2 Patienten ausführlich besprochen werden. Zusätzlich erfolgt eine Gegenüberstellung von Perfusionskurven und serien-szintigraphischen Aufnahmen. In Abbildung 22a und b sind die Hirnszintigramme einer 48 Jahre alten Patientin in a.-p.-Aufnahmepositionen dargestellt. Intraoperativ wurde bei dieser Patientin ein Meningeom links fronto-basal diagnostiziert.⁺⁾ Abbildung 22a wurde während des Einstromstroms mit der Gamma-Kamera, Abbildung 22b wurde als stationäres Bild mit einem Szintigraphen aufgenommen. Der aktivitätsspeichernde Bezirk ist in beiden Abbildungen deutlich zu er-

⁺⁾ Die Operation wurde in der Neurochirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. W. Schiefer) durchgeführt (Operateur: Dr. Waldbaur)

kennen. Die Abbildung 23 zeigt die serienszintigraphischen Aufnahmen während des Einstromes des Radionuklids (^{99m}Tc -Pertechnetat) nach verschiedenen Zeitintervallen. Unschwer ist der aktivitätsspeichernde Bezirk bereits nach 5 sec. zu erkennen und zwar mit höherer Aktivität als die venösen Abflußgebiete des Sinus sagittalis und Sinus transversus (in der Abbildung 23 jeweils rechts im Bild).

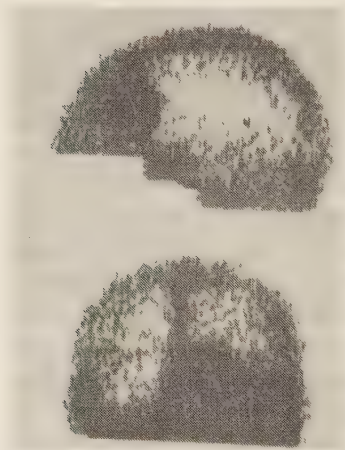


Abb. 22 a

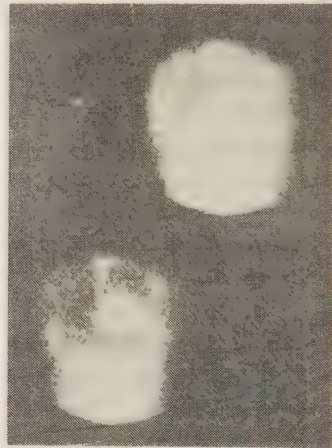


Abb. 22 b

Farbstrich - und Gamma Kamera Szintigramm einer 48 Jahre alten Patientin mit Menigeom links fronto-basal

Die Erkennung eines pathologischen Prozesses mit Serienschintigramm-Aufnahmen ist nur möglich, wenn ein erkennbarer Aktivitätsunterschied zwischen pathologisch verändertem Gebiet und seiner gesunden Umgebung auftritt.



0 - 5 sec

0 - 10 sec

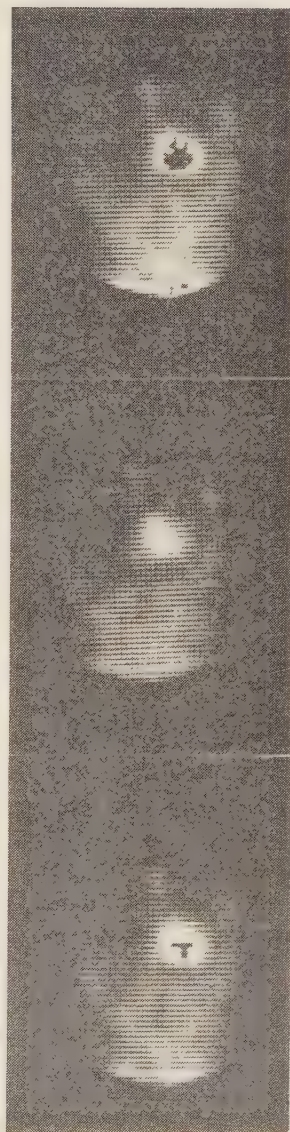
0 - 20 sec

Hirn-Serienszintigramme nach i.v.-Injektion von 15 mCi ^{99m}Tc

0 - 30 sec

20 - 30 sec

0 - 80 sec



Quantitative Aussagen über das Verhältnis der Aktivitäten in verschiedenen Hirnrealen sind mit serien-Szintigraphischen Aufnahmen nicht möglich. Auch über den zeitlichen Verlauf der Aktivität lassen sich außer der Aussage "heller - dunkler" keine quantitativen Angaben machen. Die Information aus serienszintigraphischen Aufnahmen ist demnach überwiegend qualitativer Art. Dagegen lassen sich quantitative Informationen mit der Gewinnung und Auswertung von Perfusionskurven gewinnen. Diese Kurven beschreiben den quantitativen und qualitativen Zusammenhang zu jedem Zeitpunkt der Messung in einem beliebig vorwählbarem Organbezirk. Somit sind auch Vergleiche zwischen verschiedenen Hirnregionen möglich. Charakteristisch für die Perfusion einer Hirnregion ist die Einstromphase. Diese wird von Perfusionskurven quantitativ sehr gut erfaßt. Hier liegt ein entscheidender Vorteil der Perfusionskurven gegenüber den Meßmethoden der Serienschintigraphie und der Clearance von radioaktiven Edelgasen. Berücksichtigt man die Möglichkeit aus den Perfusionskurven mit der entwickelten Auswertmethode die regionale Durchblutung quantitativ zu bestimmen, so ist der den genannten Methoden überlegene Informationsgehalt von Zeitaktivitätskurven zu erkennen.

Die Perfusionskurven der beiden Hemisphären des vorliegenden Patienten (siehe Abbildung 24 und 25) sind bis auf eine geringe Verbreiterung unauffällig. Sie sind vergleichbar mit den Perfusionskurven bei a.-p.-Aufnahmen von gesunden Patienten (siehe Abbildung 6 und 7). Die Auswertung ergab (mit $\lambda = 0.05 \text{ ml/g}$) rechte Hemisphäre: 64.8 ml/ 100 g/min; linke Hemisphäre: 38.3 ml/ 100 g/min. Die Perfusionskurven der li. und re. Carotisregionen (Abbildung 26 und Abbildung 27) sind ebenfalls vergleichbar mit den Verläufen bei gesunden Patienten. (siehe Abbildung 10 und 11). Dort wird ein derartiger Verlauf einer möglichen Einflußstauung in den Halsgefäßen zugeschrieben.

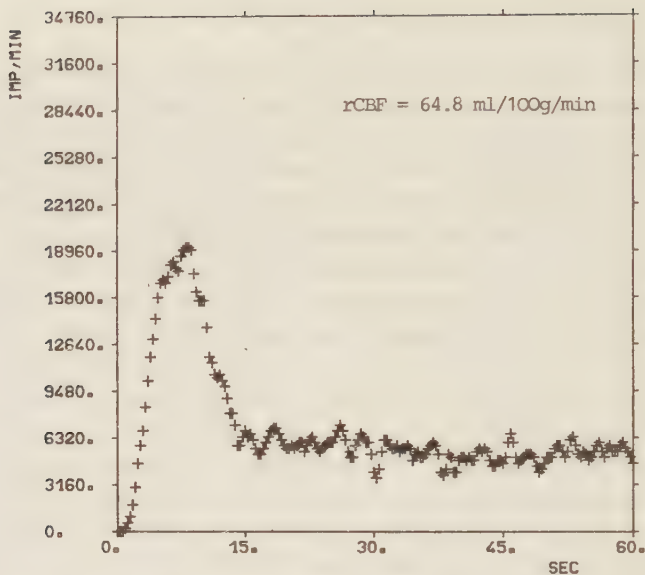


Abb. 24: III.6 PATIENT WEIBL., 48 JHRE.
HIRNPERFUSIONSKURVE A-P AUFNAHME
REGION HEMISPHERE RE.

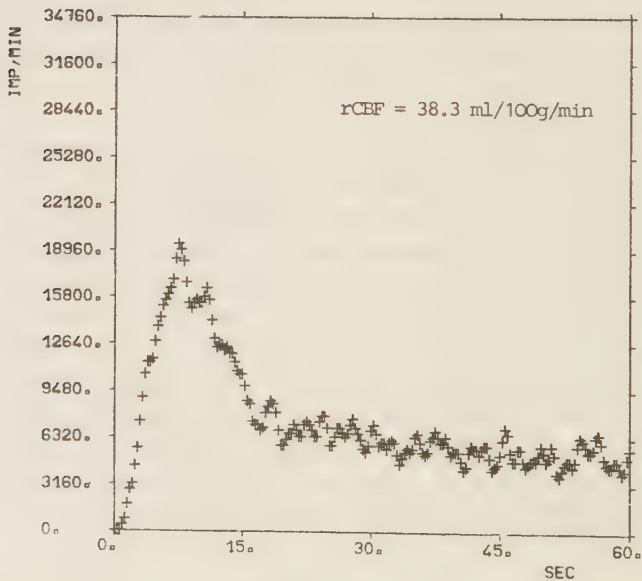


Abb. 25: III.6 PATIENT WEIBL., 48 JHRE.
HIRNPERFUSIONSKURVE A-P AUFNAHME
REGION HEMISPHERE LI.

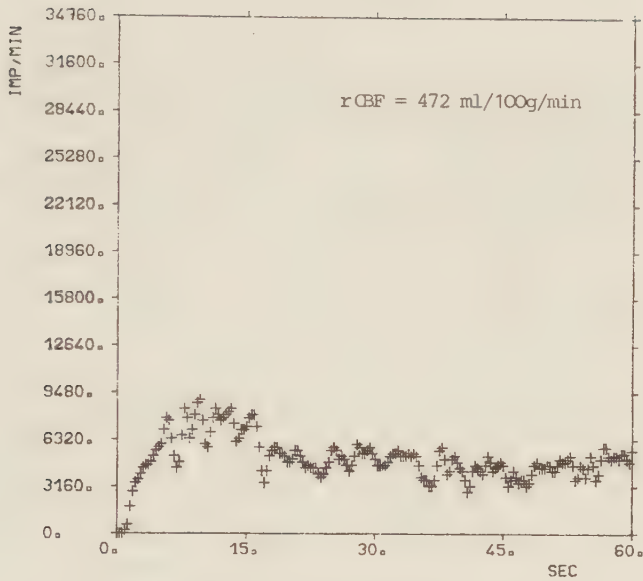


Abb. 26: III.6 PATIENT WEIBL., 48 JHRE.
HIRNPERFUSIONSKURVE A-P AUFNAHME
REGION CAROTIS RE.

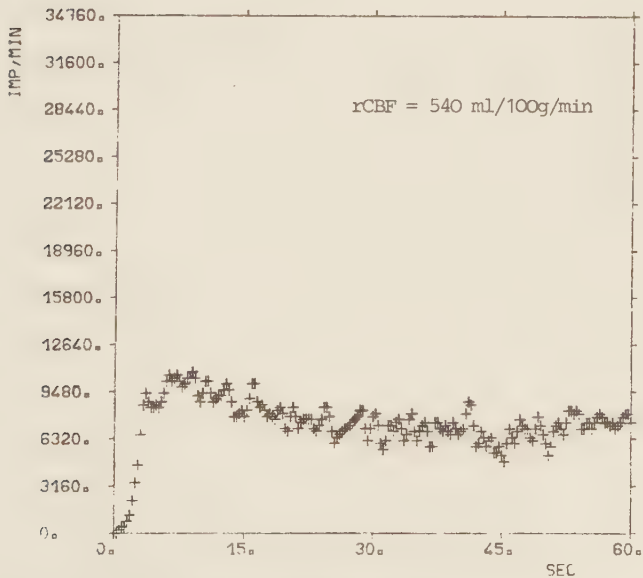


Abb. 27: III.6 PATIENT WEIBL., 48 JHRE.
HIRNPERFUSIONSKURVE A-P AUFNAHME
REGION CAROTIS LI.

Diese Deutung kann auch hier wegen des massiven Befundes im Szintigramm (siehe Abbildung 22 und 23) ebenfalls diskutiert werden.

Die Bestimmung der Durchblutungswerte in diesen Regionen ergab folgende Werte: (mit $\lambda = 0.5 \text{ ml/g}$)

Region a.carotis li.: 472 ml/100 g/min.

Region a.carotis re.: 540 ml/100 g/min.

Die in Abbildung 29 dargestellte Perfusionskurve der gesamten Halsgefäße konnte nicht zuverlässig ausgewertet werden, da sich nach 60 sec. kein Gleichgewichtswert eingestellt hatte. Es ist ab der 45. sec. ein deutlicher Aktivitätsanstieg zu beobachten. Die Perfusionskurve der Region Sinus sagittalis in Abbildung 28 ist unauffällig. Die Auswertung ergab für die regionale Hirndurchblutung: 46,2 ml/100 g/min. (mit $\lambda = 0.05 \text{ ml/g}$)

Von großem Interesse ist Abbildung 30, die die Perfusionskurve des in der li. Hemisphäre gelegene Tumors wiedergibt. Diese Perfusionskurve hat von allen Zeitaktivitätskurven dieses Patienten das größte Maximum und den steilsten Aktivitätsanstieg. Der Ausstrom aus diesem Gebiet erfolgt ebenfalls relativ rasch. Bemerkenswert ist der im Vergleich zu den Perfusionskurven der beiden Hemisphären hohe Aktivitätswert nach 60 sec. Dieser Verlauf der Perfusionskurve spricht für einen sehr gut durchbluteten Gewebebezirk, was nicht nur durch die serienszintigraphischen Aufnahmen, sondern auch durch die intraoperative Diagnose eines gut vaskularisierten Meningeoms bestätigt werden konnte. Jedoch ergab die Auswertung für die regionale Hirndurchblutung den überraschend niedrigen Wert von 40.3 ml/100 g/min (mit $\lambda = 0.05$ ml/g)

Für diese Diskrepanz ist folgende Erklärung denkbar. Bei genauer Betrachtung der Perfusionskurve des Tumorgebietes stellt man fest, daß sich nach 60 sec. kein Gleichgewichtswert eingestellt hat. Formel (10) ist nicht anwendbar, denn aus diesem Verlauf der Perfusionskurve resultiert ein zu großer Wert für Q'_{ges} und damit ein zu kleiner Wert für die regionale Hirndurchblutung. Eine Erklärung für das Fehlen eines Gleichgewichtszustandes nach 60 sec. ist mit der Annahme möglich, daß im Tumorgebiet die Blut-Hirnschranke durchbrochen ist und das Hirngewebe vom Indikator rasch infiltriert wird. In der Ausstromphase tritt in diesem Gebiet eine verzögerte Indikatorverarmung ein. Dadurch wird die Einstellung eines Gleichgewichtes nach 60 sec. verhindert und der langsame, stetige Abfall der Aktivität erklärbar. Von pathologischen Veränderungen, die sich im Szintigramm darstellen lassen, muß angenommen werden, daß sie eine deutlich veränderte Vaskularisierung (Tumoren) bzw. pathologisch geänderten Blutgehalt besitzen (Blutungen). Das führt auch zu einer Änderung des Wertes von λ in solchen Bezirken. Der errechnete Wert für die regionale Durchblutung (mit $\lambda = 0.05 \text{ ml/g}$) muß im vorliegenden Fall als zu niedrig angesehen werden. Schließlich kann ein durch den raumfordernden Prozeß verursachter erhöhter intrakranieller Druck zu einer verminderten Perfusion führen und zur Ursache des niedrigen Wertes für die Hirndurchblutung in diesem Gebiet werden. In Abbildung 22 ist in der linken Hemisphäre lateral ein zweiter Prozeß diagnostizierbar. Die dazu gehörige Zeitaktivitätskurve ist in Abbildung 31 dargestellt. In diesem Fall liegt bei verlängerter Anstiegszeit ein stabiler Gleichgewichtswert vor. Die Bestimmung der regionalen Hirndurchblutung in dieser Region ergab (mit $\lambda = 0.05 \text{ ml/g}$) den Wert $40.4 \text{ ml/100 g/min}$. Abschließend sei ein zweiter Fall mit positivem Befund im Szintigramm besprochen.

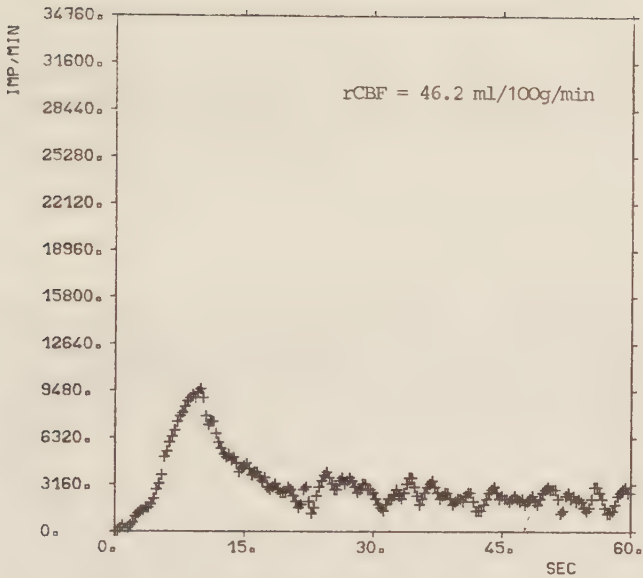


Abb. 28: III.6 PATIENT WEIBL., 48 JHRE.
HIRNPERFUSIONSKURVE A-P AUFNAHME
REGION SINUS SAGGITALIS

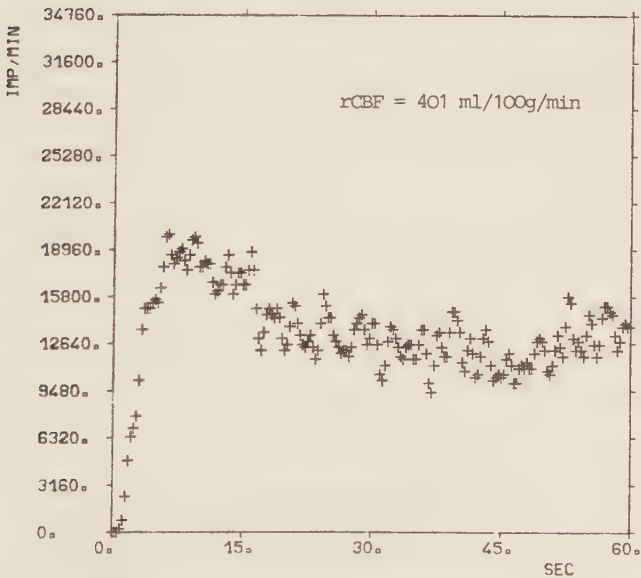


Abb. 29: III.6 PATIENT WEIBL., 48 JHRE.
HIRNPERFUSIONSKURVE A-P AUFNAHME
REGION HALSGEFAESSE

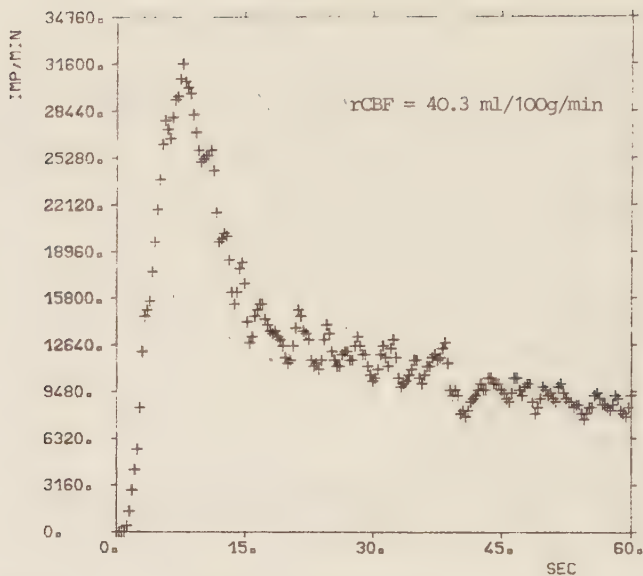


Abb. 30: III.6 PATIENT WEIBL., 48 JHRE.
HIRN-PERFUSIONSKURVE A-P AUFNAHME
REGION TUMORGEBIET I

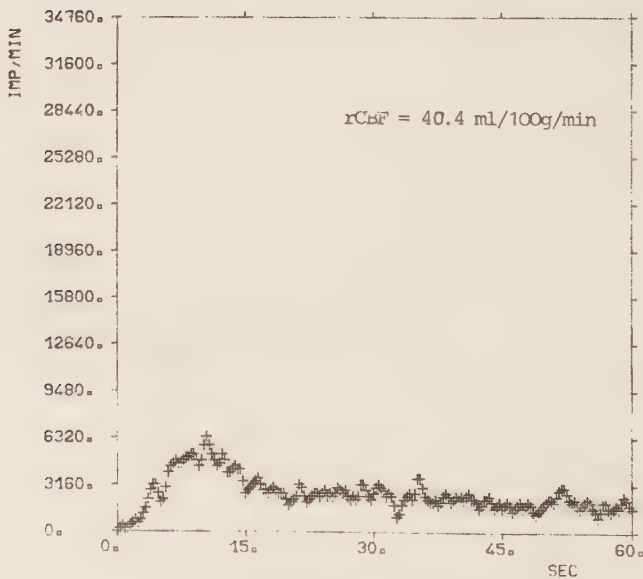


Abb. 31: III.6 PATIENT WEIBL., 48 JHRE.
HIRN-PERFUSIONSKURVE A-P AUFNAHME
REGION TUMORGEBIET II

Die Abbildungen 32a und 32b zeigen die Farbstrich-Szintigramme eines 62 Jahre alten Patienten, bei dem durch Operation ein Meningeom occipital beidseits der Medianebene diagnostiziert wurde. +)

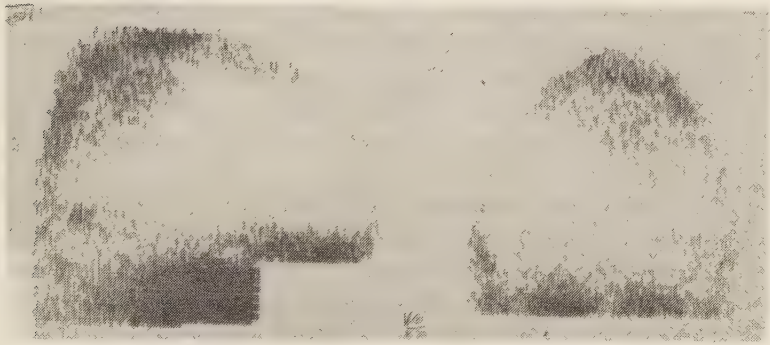


Abb. 32a

Abb. 32b

Farbstrichszintigramme eines 62 Jahre alten Patienten
Postoperative Diagnose: Meningeom beidseits occipital

Die in a.-p.-Aufnahmeposition erstellten Perfusionen dieses Patienten sind in den Abbildungen 33 bis 41 dargestellt.

Die Zeitaktivitätskurven beider Hemisphären zeichnen sich durch eine verlängerte Einstromzeit und eine verlangsamte Ausstromphase aus. Außerdem liegt bei beiden Kurven eine hohe Gleichgewichtskonzentration nach 60 sec. vor. Diese Verhältnisse können im Sinne einer verzögerten

+) Die Operation wurde an der Neurochirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt.
Operateur: Prof. Dr.W.Schiefer

Perfusion in den Hemisphären interpretiert werden. Dafür sprechen auch die Angaben des Operationsberichtes, dem zu entnehmen ist, daß der intrakranielle Druck außerordentlich stark erhöht gewesen sei. Auch der Verlauf der Perfusionskurve der Region a. carotis re. zeichnet sich durch einen verzögerten Anstieg der Aktivität aus. Man vergleiche dazu Abbildung 10. Auffallend ist der sehr hohe Gleichgewichtswert, der nahezu den Maximalwert erreicht. Der Verlauf dieser Perfusionskurven kann in Übereinstimmung mit der Interpretation der Zeitaktivitätskurven der beiden Hemisphären ebenfalls als Auswirkung einer generalisierten Einflußstauung und gestörten Durchblutung gedeutet werden.

Von besonderem Interesse sind auch hier die Perfusionskurven der pathologischen, aktivitätsspeichernden Bezirke, die in den Abbildungen 39 bis 41 dargestellt sind. Vergleicht man die Perfusionskurven über dem Tumor im Bereich des Sinus sagittalis (Abb. 39 und 41) mit den Perfusionskurven über dem gleichen Gebiet bei gesunden Patienten (Abb. 8), so erkennt man wiederum die großen Unterschiede: verlängerte Anstiegszeiten und verlangsamte Ausstromzeiten sowie ein im Vergleich zum Maximum nur wenig veränderter Gleichgewichtswert nach 60 sec.

Die Ergebnisse der quantitativen Auswertung aller untersuchten Patienten mit pathologischem Befund im Szintigramm sind in Tabelle 3 zusammengefaßt, die des besprochenen Patienten sind bei Patient III.3 aufgeführt.

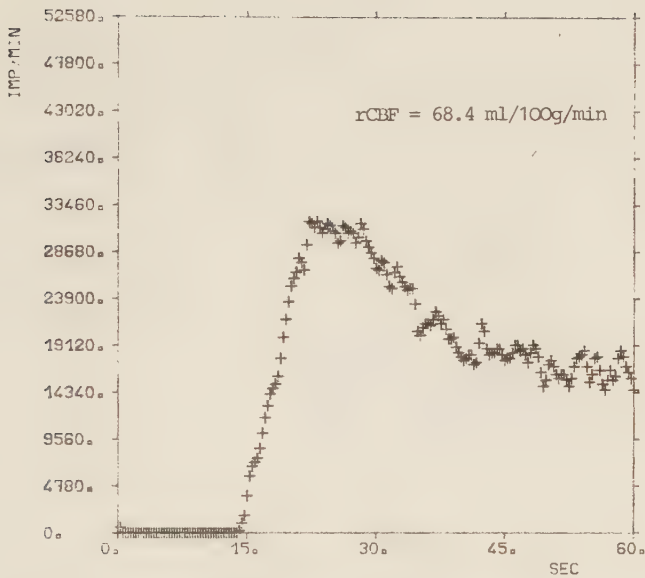


Abb. 33: III.3 PATIENT MAENNL., 62 JHRE.
HIRNPERFUSIONSAUFNAHME A-P AUFNAHME
REGION HEMISPHERE RE.

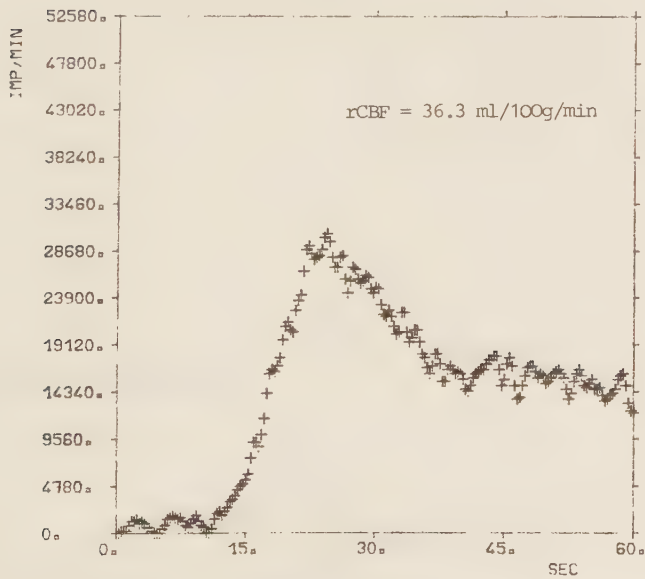


Abb. 34: III.3 PATIENT MAENNL., 62 JHRE.
HIRNPERFUSIONSAUFNAHME A-P AUFNAHME
REGION HEMISPHERE LI.

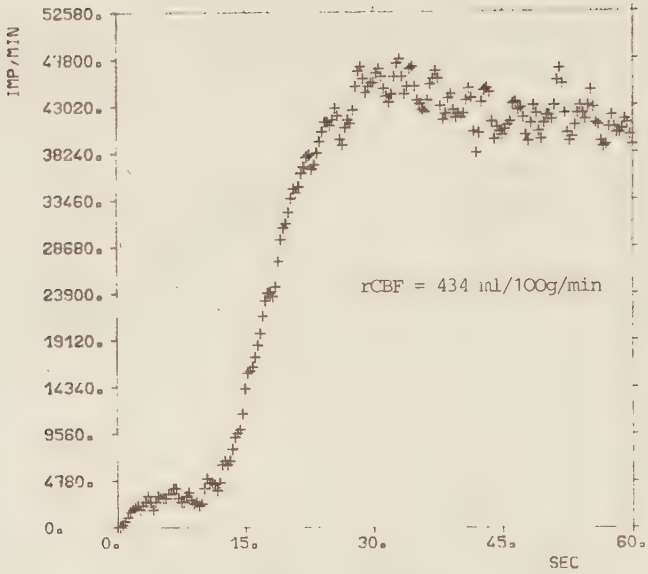


Abb. 35: III.3 PATIENT MAENNL., 62 JHRE.
HIRNPERFUSIONSAUFNAHME A-P AUFNAHME
REGION HALSGEFAESSE

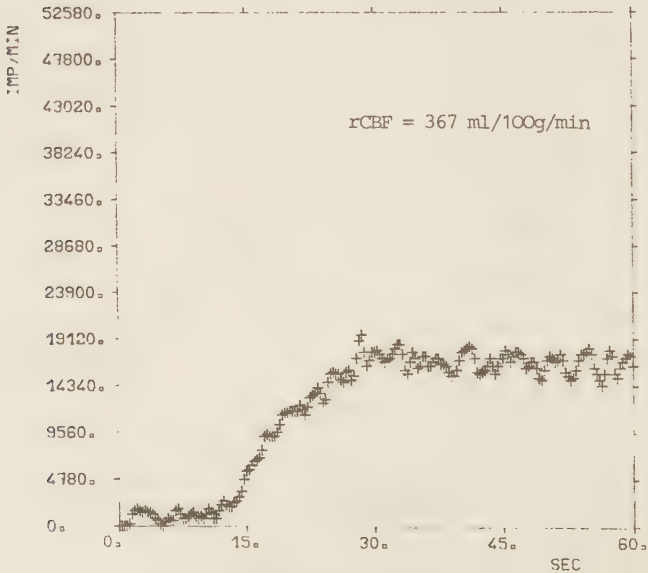


Abb. 36: III.3 PATIENT MAENNL., 62 JHRE.
HIRNPERFUSIONSAUFNAHME A-P AUFNAHME
REGION CAROTIS PE.

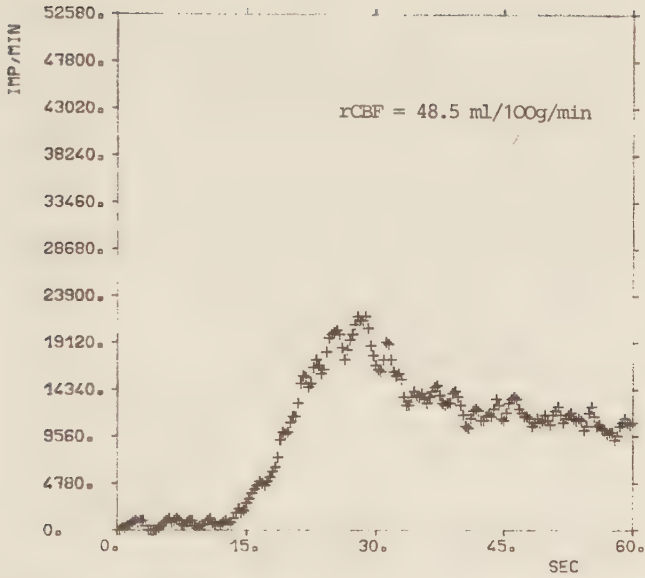


Abb. 37: III.3 PATIENT MAENNL., 62 JHRE.
HIRNPERFUSIONSAUFNAHME A-P AUFNAHME
REGION SINUS SAGGITALIS OHNE TUMOR

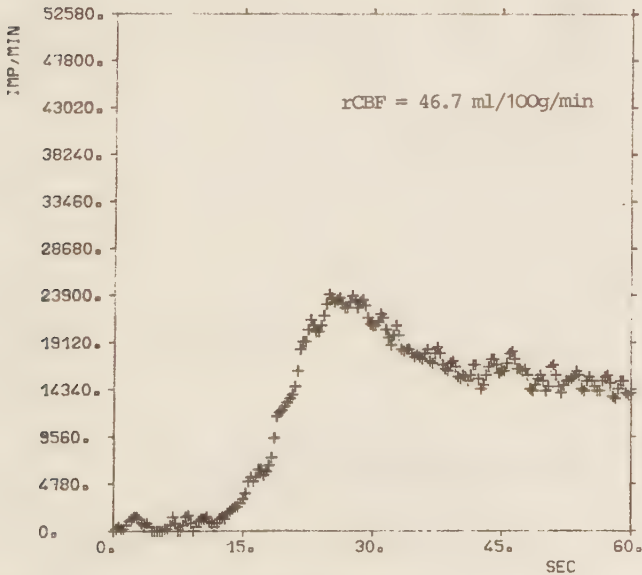


Abb. 38: III.3 PATIENT MAENNL., 62 JHRE.
HIRNPERFUSIONSAUFNAHME A-P AUFNAHME
REGION TUMORBEREICH MIT SINUS SAGGITALIS

Patient	Hemi.re.	Hemi.li.	Sinus sagitt.	Halsgef.	A.carotis re.	A.carotis li.	Tumor I	Tumor II
III.3 62 J.m.	68.4	36.3	48.5	434	367	408	+Sin.sag. 46.7	54.7
III.5 35 J.w	25.9	24.5	24.8	246	230	235	22.8	Sin.conf. 24.1
III.6 48 J.w	64.8	38.3	46.2	401	472	540	40.3	40.4
III.7 54 J.w	57.0	35.2	39.8	605	576	696	49.0	Sin.conf. 52.2
III.8 59 J.m	64.3	53.5	69.7	548	557	462	59.9	Sin.conf. 50.7
$\lambda = 0.05 \text{ ml/g}$				$\lambda = 0.5 \text{ ml/g}$				$\lambda = 0.05 \text{ ml/g}$

Tab. 3: Bestimmung der regionalen Hirndurchblutung bei Patienten mit pathologischem Befund im Szintigramm. Aufnahme-position: anterior-posterior (ml/100 g/min).

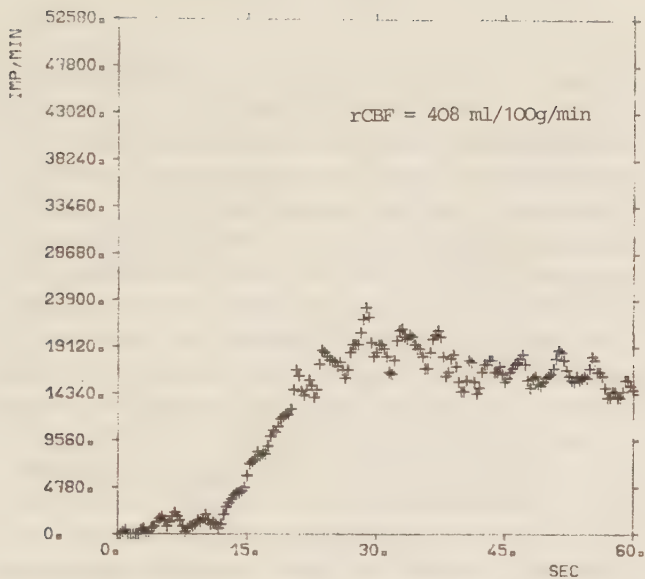


Abb. 39: III.3 PATIENT MAENNL., 62 JHRE.
HIRNPERFUSIONSAUFNAHME A-P AUFNAHME
REGION CAROTIS LI.

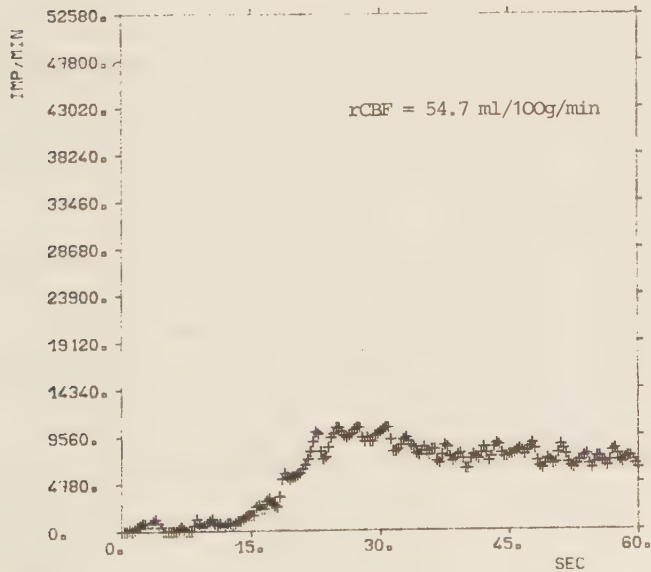


Abb. 40: III.3 PATIENT MAENNL., 62 JHRE.
HIRNPERFUSIONSAUFNAHME A-P AUFNAHME
REGION TUMORBEREICH OHNE S. SAGGITALIS

Schließlich sollen die Abbildungen 30 und 40 verglichen werden. Beide Perfusionskurven wurden über dem jeweiligen Gebiet des Meningeoms bei gleichen Versuchsbedingungen aufgenommen. Die Unterschiede im Kurvenverlauf sind offensichtlich.

Der Vergleich führt zusätzlich zu dem Ergebnis, daß raumfordernde Prozesse gleicher Art (Meningeome) bei unterschiedlichen intrakraniellen Druckverhältnissen eine veränderte Perfusion aufweisen, die nicht nur zu deutlichen Veränderungen im Verlauf der Perfusionskurven führt, sondern auch bei der quantitativen Auswertung mit der entwickelten Methode unterschiedliche Durchblutungswerte erbracht hat. Deutliche Veränderungen in den Perfusionskurven bei Tumoren hat auch Rösler et. al. (16) mit Hilfe der Serienschintigraphie beschrieben, jedoch waren nur qualitative und keine quantitativen Angaben für die regionale Durchblutung möglich.

5.0 DISKUSSION

Alle Methoden zur quantitativen Bestimmung der rCBF gehen auf die theoretischen Arbeiten von KETY und SCHMIDT bzw. MEYER und ZIERLER zurück. Das gilt auch für die in dieser Arbeit vorgestellten Bestimmungsmethode. Experimentell führte bisher nur die von LASSEN, INGVAR u.a. entwickelte Edelgas-Clearance-Methode zum Erfolg. Hier wurde versucht, die rCBF nach intravenöser Bolusinjektion von 99m Tc-Per technetat zu bestimmen. Im folgenden werden Ergebnisse und Auswertmethode diskutiert.

5.1 Ergebnisse der Auswertung von Normalfällen

Die Auswertung der Zeitaktivitätskurven von a.p.-Aufnahmen ist erwünscht, weil quantitative Seitenvergleiche der Hemisphären und der Einstromgebiete der Halsgefäße sowie der Vergleich von arteriellen Einstrom (Regionen IV - VI) mit venösem Rückstrom (Region III) möglich sind. Solche Vergleiche geben Hinweise auf Durchblutungsstörungen und Veränderungen der Hämodynamik in den großen Versorgungsgefäßen. Dabei scheint eine Differenzierung der Ursachen möglich zu sein, wenn die Kreislaufparameter während der Messung mitregistriert werden.

Seitenaufnahmen gestatten keine Seitenvergleiche, jedoch werden durch eine größere Anzahl von gut auswertbaren Regionen subtile Aussagen über die Durchblutung der verschiedenen Hirnregionen möglich. So sind Vergleiche von frontaler mit occipitaler oder parietaler Region möglich, die bei a.p.-Aufnahmen nicht angestellt werden können. Die ergiebigsten Aussagen sind dann möglich, wenn bei einer Untersuchung die Zeitaktivitätskurven sowohl in a.p.- als auch in Seitenposition registriert werden. Das erfordert jedoch den mehrfachen apparativen und meßtechnischen Aufwand.

Betrachtet man die Werte einer Region in den Tabellen 1 und 2, so kann man z.T. große Schwankungen feststellen. Zur Erklärung müssen die zahlreichen möglichen Einflüsse auf die Hirndurchblutung bedacht werden. In allen Fällen der Tabellen 1 und 2 handelt es sich um Patienten mit Verdachtsdiagnosen eines raumfordernden, aktivitätsspeichernden Prozesses, die nicht bestätigt werden konnten. Jedoch sind deshalb andere Ursachen für eine veränderte, pathologische Hirndurchblutung nicht ausgeschlossen. Aus zahlreichen Untersuchungen ist bekannt, daß die regionale Hirndurchblutung abhängig ist von der metabolischen Stoffwechsellage des Hirngewebes. Insbesondere beeinflußt der p_{CO_2} , der p_H -Wert, der Sauerstoffpartialdruck P_{O_2} und die Glucosekonzentration die Hirndurchblutung. Auch muß an eine Altersabhängigkeit gedacht werden, ebenso an die unterschiedliche Vaskularisierung des Gehirns bei verschiedenen Patienten.

Ausführlich sei der Einfluß der Kreislaufsituation (Blutdruck, Herzminutenvolumen) auf die Durchblutung behandelt. Die die rCBF regulierende Strömungsgeschwindigkeit des Blutes wird beeinflußt von der im Gehirn herrschenden arteriovenösen Druckdifferenz Δp und dem Strömungswiderstand R der venösen Abflußgefäße. Ist der Strömungswiderstand R vergrößert und die Druckdifferenz Δp im Vergleich zu normalen Verhältnissen erniedrigt, so erwartet man erniedrigte Werte auch für die regionale Durchblutung. Bestehen normale Strömungs- bzw. Abflußverhältnisse und eine erhöhte Druckdifferenz, muß mit einer Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit und folglich auch mit einer gesteigerten Durchblutung gerechnet werden. Dabei sind rCBF-Werte denkbar, die über denen der Hemisphären liegen. Ein Blick auf Tabelle 1 und 2 bestätigt diese Überlegungen.

Im physiologischen Druckbereich ist zwischen die arteriell-venöse (intrakranielle) Druckdifferenz der Mechanismus der Autoregulation zwischengeschaltet. Diese Autoregulation hat eine myogene, eine metabolische und eine neurogene Kom-

ponente. Die myogene Komponente reagiert auf Druck und bewirkt eine Engerstellung der Gefäße mit zunehmenden Perfusionssdruck und eine Weiterstellung mit abnehmenden Durchblutungsdruck. Die empfindlichere metabolische Komponente reagiert auf die O_2 - und CO_2 -Spannung und den P_H -Wert des Blutes (Gefäßkonstriktion bei O_2 -Zunahme der CO_2 -Abnahme, Gefäßdilataion bei O_2 -Abnahme oder CO_2 -Zunahme) sowie auf den Metabolismus in den Gefäßwänden (36, 37, 38) (Gefäßweiterung bis Atonie bei azidotischer Stoffwechsellaage). Durch die neurogene Komponente, die von den vegetativen Zentren des Stamm- und Zwischenhirns beeinflusst wird, erfolgt die Koordination der Gefäßreaktionen des gesamten Gehirns. Die Bestimmung der Stoffwechsellaage während einer Messung bereitet Schwierigkeiten, jedoch sollte die Forderung erstellt werden, daß bei allen Untersuchungen zur Bestimmung der Hirndurchblutung zumindest die Kreislaufparameter Puls, Herzminutenvolumen und Blutdruck mitregistriert werden sollten. Dadurch würden die Aussagen über die Hirndurchblutung zuverlässiger werden. (Bei den vorliegenden Messungen wurden diese Kreislaufparameter noch nicht mitgemessen).

Weitere Einflüsse auf die Hirndurchblutung sind in zahlreichen Arbeiten beschrieben worden. So liegen Untersuchungen vor (39-43), welche die Wirkung der Hirntätigkeit auf die regionale Hirndurchblutung zum Inhalt haben. Dabei hat sich gezeigt, daß bei geistiger Tätigkeit signifikante Änderungen der Hirndurchblutung zu beobachten sind. Schließlich muß bei der Beurteilung der Ergebnisse an eine bei der Messung bestandene, unbekannte Medikation gedacht werden, die Einfluß auf die Hirndurchblutung nimmt (44-46).

Außer den genannten Ursachen für Schwankungen der Werte für die Hirndurchblutung muß auf den Einfluß der Auswertmethode auf die Ergebnisse hingewiesen werden, auf den in Kapitel 3 eingegangen wurde. Bei Berücksichtigung der genannten Gesichtspunkte können die in Tab. 1 und 2 aufgeführten Ergebnisse vorläufig als sehr befriedigend angesehen werden.

5.2 Auswertungsergebnisse von Patienten mit pathologischem Befund im Szintigramm

Bei Prozessen, die mit einer Störung der Blut-Hirnschranke einhergehen, und nur solche ergeben einen positiven Befund im Szintigramm, tritt noch nach Einstellung einer gleichmäßigen Verteilung des Indikators in den unveränderten Blutgefäßen in den mit Aktivität angereicherten Bereichen der Läsion eine weitere Verdünnung des Indikators ein. Diese wird durch eine behinderte Rückdiffusion des Indikators aus dem Hirngewebe in die Gefäße verursacht. Das bedeutet, daß sich nach 60 sec. noch nicht der für die modifizierte Auswertung notwendige Gleichgewichtszustand eingestellt hat. Die Gleichung (10) zur Berechnung der regionalen Hirndurchblutung darf jedoch nur nach Erreichen eines quasistationären Zustandes angewendet werden. Eine Anwendung von Gleichung (10) auf derartige Prozesse führt zu Werten, die u.U. erheblich zu niedrig sind. Entsprechendes gilt für Prozesse mit stark verminderter Vaskularisierung. Diese können ebenfalls die Einstellung eines Gleichgewichtszustandes verzögern, jedoch in dem Sinne, daß nach 60 sec. die Aktivität in solchen Gebieten weiter ansteigt bis eine Angleichung der Konzentration im gesunden und im pathologisch veränderten Gebiet erreicht ist. In solchen Fällen ergibt die Auswertung der Perfusionskurven nach Gleichung (10) zu große Werte für die regionale Durchblutung. Die Tatsache, daß nach 60 sec. noch kein Gleichgewichtszustand erreicht ist, kann bereits als Hinweis für einen pathologischen Gefäßprozeß angesehen werden. In allen Fällen, die nach spätestens 60 sec. einen stabilen Gleichgewichtswert aufweisen sollte die Anwendung von Formel (10) sinnvolle Resultate ergeben.

Die große Schwierigkeit besteht in der Unbestimmtheit des Wertes von λ , insbesondere in Gebieten, die patholo-

gisch verändert sind. Die Zeitaktivitätskurven von Tumorgebieten sollten wegen dieser Problematik sowohl nach ihrem qualitativen Verlauf als auch nach ihrer quantitativen Auswertung beurteilt werden.

Die exemplarisch ausgewerteten Perfusionskurven der vorliegenden Patienten mit positivem Befund im Szintigramm zeigen auch, daß diese nicht nur über dem Tumorgebiet charakteristisch verändert sind, sondern gleichzeitig Veränderungen der Perfusion in Gebieten erfassen, die im üblichen Szintigramm unauffällig bleiben.

Eine Würdigung der in Tabelle 3 dargestellten Ergebnisse der quantitativen Auswertung muß sowohl die für den Normalfall gemachten Einschränkungen als auch die hier gemachten Argumente berücksichtigen.

Sämtliche bei den Deutungen der Ergebnisse gemachten Vorschläge bedürfen der weiteren Bestätigung durch zusätzliche Untersuchungen an ausgewählten Kollektiven mit ausreichender Fallzahl. Jedoch kann festgestellt werden, daß die bisherigen quantitativen Ergebnisse der entwickelten Auswertmethode mit den qualitativen Aussagen der Perfusionskurven in Übereinstimmung zu bringen sind. Die vorliegenden Ergebnisse berechtigen deshalb zu der Hoffnung, daß die quantitative und qualitative Auswertung der Hirnperfusionen zu einer verbesserten Differentialdiagnose von Hirntumoren und anderen Durchblutungsstörungen einen guten Beitrag leisten kann.

5.3 Auswertmethode

Die Vorteile der entwickelten Auswertmethode sind darin zu sehen, daß mit einer intravenösen Injektion sowohl die Bestimmung der regionalen Hirndurchblutung als auch eine Tumorlokalisation möglich werden. Die intravenöse Injektion ist erheblich risikoärmer und für den Patienten weniger be-

lastend als eine Punktion der a. carotis interna. Wiederholte Messungen können in der Regel verantwortet werden. Die benötigte Meßzeit von nur 1 min. bedeutet eine willkommene Verkürzung der Untersuchungsdauer und eine sehr vorteilhafte Normierung der Auswertung. Ein grundsätzlicher Unterschied gegenüber der Theorie von MEYER und ZIERLER besteht darin, daß die für das Perfusionsvermögen charakteristische Einstromphase berücksichtigt wird. Dies geschieht durch die Hereinnahme der Anstiegszeit in die entwickelte Auswertmethode.

Die Problematik der Methode liegt in der als im Mittel für gleichmäßig angesehenen Vaskularisierung des Gehirns, der schwer erfaßbaren, unterschiedlichen Dispersion des Indikatorbolus im Gefäßbett auf dem Weg zum interessierenden Organbezirk und den unübersichtlichen Auswirkungen der Rezirkulation des nicht diffundierenden Indikators. Insbesondere ist die Festlegung des Lambdawertes problematisch. In der vorliegenden Arbeit wurden sinnvolle Ergebnisse erzielt, wenn für Lambda in reinen Hirnregionen ein Wert $\lambda = 0.05 \text{ ml/g}$ und für Gebiete mit großen Blutgefäßen ein Wert von $\lambda = 0.5 \text{ ml/g}$ gewählt wurde.

Die unterschiedliche und unbekannte Dispersion des intravenös injizierten Bolus kann nicht vermieden werden, doch läßt sich diese Ungenauigkeit durch eine standardisierte, reproduzierbare Injektionstechnik reduzieren.

Die Auswirkungen der vorgebrachten Einwände lassen sich auch durch eine Relativierung der quantitativen Ergebnisse mildern. Die Relativierung kann z.B. dadurch geschehen, daß eine festzulegende Region als Bezugsregion herangezogen wird und gleich 100 % gesetzt wird. Diese Prozedur ermöglicht die Bestimmung von relativen Schwankungen bei einem Patienten und den Vergleich solcher Relativwerte bei verschiedenen Patienten. Auf diese Weise würden die systematischen Fehlerquellen der entwickelten Auswertmethode vermindert werden. Es soll das Ziel weiterführender Arbeiten sein, diese Zusammenhänge zu untersuchen.

6.0 ANHANG

6.1 Glättungsoperationen

Die Bestimmung der regionalen Hirndurchblutung nach der modifizierten Methode, sowie die Ermittlung der Transportfunktion (Kapitel 6.2) erfordern eine sorgfältige Glättung der Meßkurven. Zur Glättung stehen mehrere Methoden zur Verfügung, deren Brauchbarkeit für die vorliegenden Probleme untersucht wurden. Eine Methode verwendet Filter zur Unterdrückung unerwünschter Schwankungen. Andere Methoden nähern die Meßpunkte durch einen Least Square Fit mit Hilfe einer analytisch bekannten Funktion. Eine weitere Möglichkeit besteht in einer geeigneten Mittelung über benachbarte Meßpunkte. Schließlich wird eine sehr befriedigende Glättung durch stetiges Aneinanderfügen geeigneter Polynome an benachbarte Meßintervalle erreicht (Spline-Glättung).

Die Verwendung von Filtern wurde bei der Berechnung der Transportfunktion (siehe Kapitel 6.2) getestet. Die anderen Verfahren wurden gesondert auf ihre Tauglichkeit geprüft. Für alle Glättungsoperationen wurden Fortran-Programme erstellt. Die Berechnungen wurden am Rechenzentrum der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt.

6.1.1 Glättung mit Filterfunktionen oder Least-Square-Fit

Als Filterfunktionen kommen die Fermifunktion oder die Gaußfunktion in Betracht. Eine besondere Filterung läßt sich mit dem Wienfilter erreichen.

$$\text{a) Fermi-filter: } f_1(n) = \frac{1}{1 + \exp(\alpha n)} \quad (10)$$

$$\text{b) Gaußfilter : } f_2(n) = \exp\left(-\frac{\alpha}{2} n^2\right) \quad (10)$$

$$\text{c) Wienfilter : } f_3(n) = \frac{1}{\frac{1}{F(n)} + 1}$$

Eine Glättung mit Filtern wird dadurch erreicht, daß das Frequenzspektrum der ungeglätteten Kurve mit der Glättungsfunktion multipliziert wird. Die Ermittlung einer glatten Transportfunktion $h(t)$ in Kapitel 6.2 erfolgt deshalb in der Weise, daß das Frequenzspektrum $H(n)$ der Transportfunktion $h(t)$ mit einer Filterfunktion $f(n)$ gliedweise multipliziert wird. Auf diese Weise ist eine Unterdrückung der hohen Frequenzanteile im Frequenzspektrum der Funktionen $g(t)$ und $f(t)$ möglich. Für die Fourierkoeffizienten von $h(t)$ ergibt sich dann aus Gleichung 16 in Kapitel 6.2 die Beziehung:

$$H(n) = \frac{G(n)}{F(n)} \cdot f(n) \quad (11)$$

wobei für $f(n)$ eine der drei Filterfunktionen steht. Der Parameter α in den Fermi- und Gaußfunktionen bestimmt das Ausmaß der Dämpfung und muß empirisch ermittelt werden. Für den Fermifilter ergab sich ein Intervall für α von $0.65 \leq \alpha \leq 0.85$. Das entsprechende Intervall für den Gaußfilter wurde zu $0.1 \leq \alpha \leq 0.12$ bestimmt. Innerhalb dieser Intervalle ergaben die Filterungen befriedigende Glättungen der Meßkurven. Ein großer Nachteil von Fermi- und Gaußfilter besteht darin, daß nicht nur "falsche" hohe Frequenzanteile sondern alle hohen Frequenzen gleichermaßen geschwächt werden. Das spezifische Frequenzspektrum der Transportfunktion wird dadurch in unbekannter Weise verändert. Eine annähernd selektive Filterung unerwünschter Frequenzen wird durch die Verwendung eines Wienfilters erreicht.

Wie aus Gleichung 10 ersichtlich ist, enthält diese Filterfunktion $f_3(n)$ das Frequenzspektrum $F(n)$, der Eingangsfunktion $f(t)$. Die unerwünschte, falsche Verstärkung von störenden Frequenzen (siehe Kapitel 6.2) wird dadurch weitgehend vermieden. Einzelheiten siehe NAGY et.al. (47).

Die Untersuchung der Filterfunktionen auf ihre Brauchbarkeit für die Glättung von Perfusionskurven hat gezeigt, daß eine Glättung mit gutem Erfolg möglich ist. Diese Methode ist jedoch aufwendig, ihre Aufwendung daher nur bei der Fourieranalyse der Perfusionskurven zur Bestimmung der Transportfunktion gerechtfertigt. Glatte Kurven lassen sich auch durch die Anwendung eines Least Square Fits mit einer Näherungsfunktion erreichen. Eine gute Näherungsfunktion stellt die dreiparametrische Funktion $ax^b \exp(-cx)$ dar. Die Prüfung der Brauchbarkeit dieser Methode wurde mit einem Fortran-Programm getestet und ergab im wesentlichen die gleichen Ergebnisse wie die Verwendung der Filterfunktionen. Die Rechenprozedur ist rechenintensiv und aufwendig. Sie stellt für Glättungsoperationen allein keine geeignete Methode dar.

In einer Arbeit von B. HOOP, R.G. OJEMANN et.al. (48) wird ein analytischer Zusammenhang zwischen dem Verlauf von Perfusionskurven und einem theoretischen Modell angegeben, das unter anderem als Parameter die regionale Hirndurchblutung enthält. Diese Funktion hat folgende Darstellung:

$$y(x) = \frac{a}{k^2} x^{3/2} \cdot \exp\left(\frac{a}{k^2} (1-bx)^2\right) \quad (12)$$

In der zitierten Arbeit wird ein Zusammenhang zwischen den Konstanten a und b in Formel (12) und den Parametern der regionalen Hirndurchblutung angegeben. Gelingt eine hinreichend gute Anpassung der Funktion $y(x)$ an die

gemessenen Perfusionskurven, sind die regionale Hirndurchblutung und andere Parameter der Hirndurchblutung meßbar. Die dort geschilderten Messungen wurden mit einem nicht diffundierenden Radionuklid nach Bolusinjektion in die a. carotis interna durchgeführt. Der mit der in Gleichung (12) angegebenen Funktion durchgeführte Least Square Fit ergab, daß diese Funktion den Verlauf der Zeit-Aktivitätskurven nach intravenöser Injektion eines nicht diffundierenden Radionuklids nicht hinreichend genau wiedergeben kann und nicht zu einer befriedigenden Bestimmung der Funktionsparameter a , b in Gleichung (12) und damit auch zur Bestimmung der regionalen Hirndurchblutung führen kann.

6.1.2 Glättung durch Mittelung über benachbarte Punkte

Der Wert eines Kurvenpunktes der geglätteten Kurve ist bei glättenden Mittelungen abhängig von den benachbarten Meßpunkten der nicht geglätteten Meßkurve. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, den Einfluß der benachbarten Punkte zu berücksichtigen.

Nach BEVINGTON (49) führt bereits die folgende Formel bei wiederholter Anwendung zu befriedigenden Ergebnissen.

$$y_n = 0.75y_{n+1} + 0.25y_{n-1} \quad (13)$$

Wird diese Prozedur m Mal wiederholt, so läßt sich zeigen, daß dieses Vorgehen einer einmaligen $2m + 1$ Punkte Glättung entspricht (49).

Bei der Auswertung der Zeit-Aktivitätskurven zur Bestimmung der regionalen Hirndurchblutung hat sich ergeben, daß für $m = 4$ eine befriedigende Glättung bzw. genaue Bestimmung der Lage des Maximums ($Q'_{\max}$, $t_{\max}$) möglich ist.

Die durch Gleichung (13) angegebene Glättungsoperation verursacht jedoch bei mehrmaliger Anwendung eine zunehmende Verbreiterung des Kurvenverlaufs, wodurch die Anstiegszeit $t_{\max} - t_0$ und der Beginn der Perfusionskurve verändert werden. Es ist möglich, diese negativen Auswirkungen durch eine verbesserte Mittelungsoperation zu vermeiden. Bei dieser Methode wird die Benutzung eines Kurvenlineals rechnerisch nachvollzogen. Für die Mittelung werden die einem Meßpunkt vorangehenden und folgenden n Meßpunkte herangezogen, so daß für die Mittelung insgesamt $2n + 1$ Meßpunkte berücksichtigt werden. Der N -te korrigierte Meßpunkt errechnet sich nach diesem Verfahren zu:

$$y(N) = \frac{1}{(2n+1)} \sum_{i_1}^{i_2} y_k \quad (14)$$

mit $i_1 = N-n$, $i_2 = N+n$, wobei $N-n$ erfüllt sein muß und die Glättungsoperation bei $N = n+1$ startet.

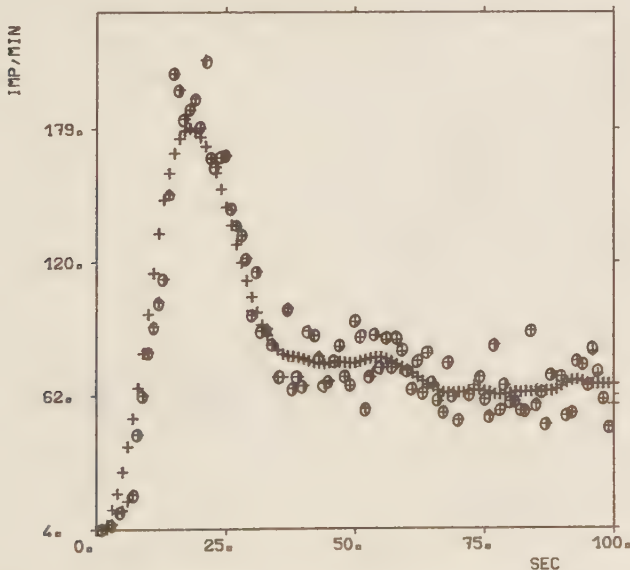


Abb. 41:
 ○○○ MESSKURVE
 +++ MITTELUNGS - GLAETTUNG $n = 4$, $m = 3$

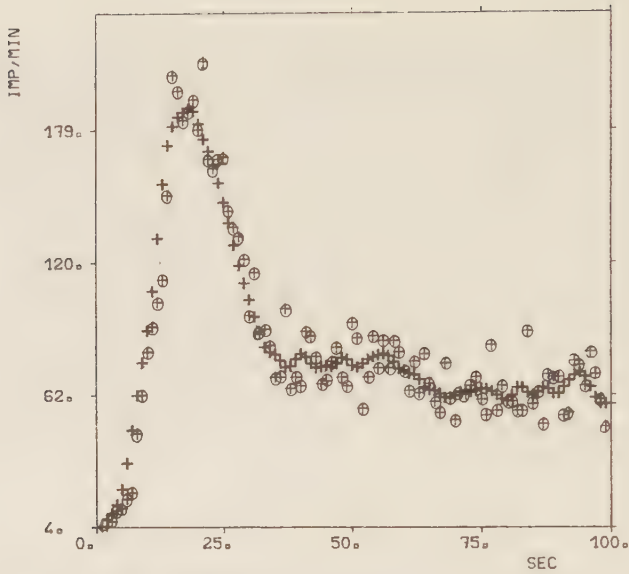


Abb. 42: $\odot$ MESSKURVE
 $+++$ MITTELUNGS - GLAETTUNG $n = 2, m = 3$

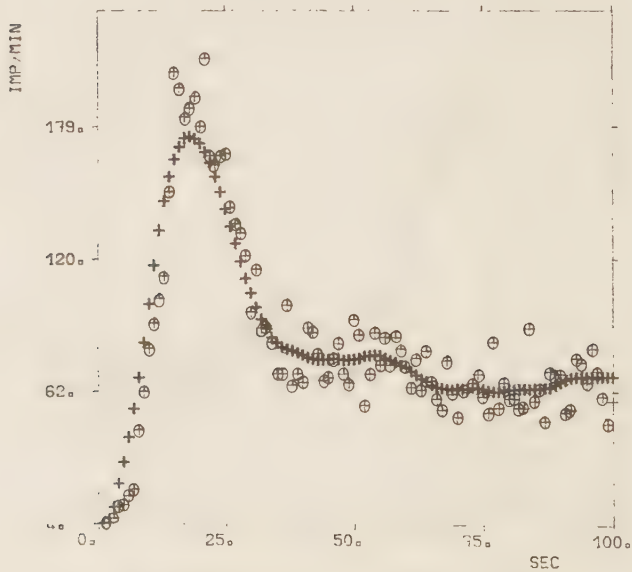


Abb. 43: $\odot$ MESSKURVE
 $+++$ MITTELUNGS - GLAETTUNG $n = 6, m = 2$

Auch hier ergibt eine wiederholte Anwendung der Prozedur einen zunehmend glatten Kurvenverlauf.

Die Abbildungen 41 bis 43 zeigen die Ergebnisse für eine verschiedene Anzahl von benachbarten Punkten ($n = 2, 4$ und 6) bei wiederholter Anwendung ($m = 2$ und $m = 3$). Aus den Abbildungen ist ersichtlich, daß mit dieser wenig aufwendigen und sehr einfachen Glättungsmethode befriedigende Ergebnisse für $n = 4$ und $m = 3$ erzielt werden können.

6.1.3 Glättung mit einer Ausgleichs-Spline Funktion

Unter einer Spline-Funktion $f(x)$ versteht man die Biegelinie, die man erhält, wenn man durch Meßpunkte (x_i, y_i) ein dünnes elastisches Lineal legt (englisch: spline, deutsch: Straaklatte). Äquidistanz der x_i wird nicht vorausgesetzt, aber ohne Beschränkung der Allgemeinheit werden die x_i als monoton wachsend angenommen. Diese Funktion $f(x)$ besitzt Eigenschaften -geringe Welligkeit, hohe Glätte- die sie auch als Interpolationsfunktion besonders auszeichnen. Diese gewünschten Eigenschaften werden erzielt, wenn $f(x)$ in jedem Intervall $x_i < x \leq x_{i+1}$ durch ein Polynom dritten Grades $P(x)$ dargestellt wird, und $P(x)$ stetig in die benachbarten Intervalle fortgesetzt wird. Auf dieser Spline-Funktion liegen sämtliche Meßpunkte y_i . Sind die an den Stützstellen x_i gegebenen Meßwerte y_i empirisch gewonnen, so darf man die Spline-Funktion nicht durch die Meßwerte legen, sondern man wird $f(x)$ "möglichst glatt" durch den Punktehaufen (x_i, y_i) verlaufen lassen. Notwendig ist dabei die Voraussetzung, daß die Meßwerte y_i mit Fehlern der Standardabweichung dy_i behaftet sind. Die Glätte der auf diese Weise bestimmbar ausgleichenden Spline-Funktion wird durch einen vorzugebenden Parameter S ge-

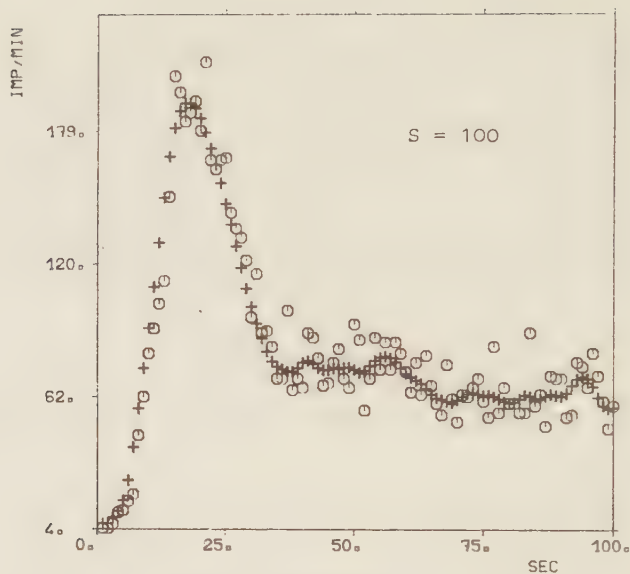


Abb. 44: +++ SPLINE - GLAETTUNG
ooo MESSKURVE

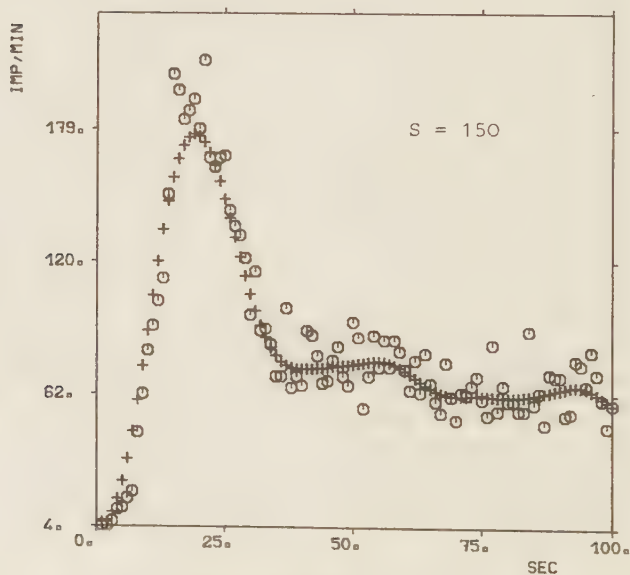


Abb. 45: +++ SPLINE - GLAETTUNG
ooo MESSKURVE

steuert. Je größer der Wert von S umso glatter die Kurve, aber auch umso geringer die Güte der Approximation der Meßwerte durch die Spline-Funktion. Im allgemeinen empfehlen sich Werte für S im Intervall $N - \sqrt{2N} \leq S \leq N + \sqrt{2N}$, dabei steht N für die Anzahl der Meßpunkte. Siehe weitere Einzelheiten in (50, 51).

In den Abbildungen 44 bis 46 sind jeweils die gleichen Meßpunkte (Anzahl $N = 100$) einer ungeglätteten Perfusionskurve und die ausgleichende Spline-Funktion dargestellt. Der Glättungsparameter S nimmt die Werte $S = 50$, $S = 100$ und $S = 150$ an. Man kann erkennen, daß ein Wert von $S = 100$ eine ausreichend genaue Bestimmung der Lage des Maximums $t_{\max}$ der Perfusionskurve ermöglicht, ohne den Maximalwert $Q_{\max}$ wesentlich zu verändern. Es sei darauf hingewiesen, daß der Wert von S vom vorliegenden Meßproblem abhängig ist und jeweils empirisch bestimmt werden muß.

Das Ergebnis der Glättung mit einer ausgleichenden Spline-Funktion kann als sehr befriedigend angesehen werden. Sie bietet den Vorteil einer vorgebbaren Glätte und die Möglichkeit der Interpolation zwischen zwei Meßpunkten. Dadurch ist eine künstliche Verbesserung des zeitlichen Auflösungsvermögens erreichbar. Jedoch ist ein erheblich größerer Rechen- und Programmieraufwand notwendig, als bei der geschilderten Mittelung über benachbarte Punkte.

Alle untersuchten Methoden erwiesen sich als geeignet für die Glättung der vorliegenden Zeitaktivitätskurven. Die aufwendigste Methode verwendet Filter und scheidet deshalb in der Regel aus. Die Mittelung über benachbarte Meßpunkte erweist sich als sehr einfach und wirkungsvoll. Sie genügt zur befriedigenden Glättung von Zeitaktivitätskurven.

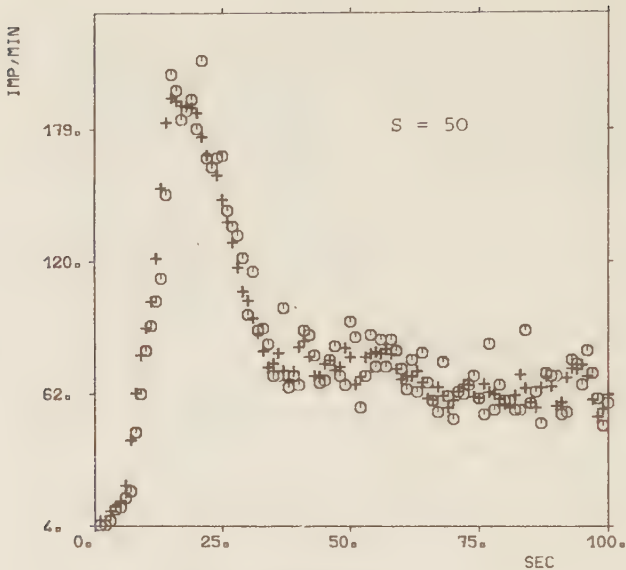


Abb. 46: +++ SPLINE - GLAETTING
ooo MESSKURVE

6.2 Die Bestimmung der Häufigkeitsverteilung der Transitzeiten mit Hilfe der Fourieranalyse

Die Bewegung des Blutes durch das Gefäßbett eines Organs kann durch eine sogenannte Transportfunktion charakterisiert werden. Diese Funktion $h(t)$ beschreibt die Zeitverzögerung und die Dispersion eines injizierten Bolus im Blutstrom.

Die Kenntnis der Transportfunktion sollte Aussagen über das hämodynamische Verhalten eines beliebigen Gewebeabschnittes ermöglichen, denn sie gibt an mit welcher Häufigkeit eine Transitzeit bei der Gewebepassage auftritt. Tritt eine Änderung der hämodynamischen Eigenschaften des Gefäßbettes auf, so sollte sich auch die Häufigkeitsverteilung der Transitzeiten $h(t)$ verändern. Das bedeutet, daß jedes Gewebe durch eine Transportfunk-

tion gekennzeichnet ist. Damit sollte es möglich sein, pathologische Veränderungen eines Gewebes auf Grund einer veränderten Häufigkeitsverteilung der Transitzeiten zu erkennen.

Aus der Kenntnis von $h(t)$ lassen sich mittlere und häufigste Transitzeiten bestimmen, die dem Schwerpunkt und dem Maximum des Kurvenverlaufs von $h(t)$ entsprechen.

Die Funktion $h(t)$ ist grundsätzlich bestimmbar. Der Gang der Berechnung soll mit Abb. 47 verdeutlicht werden.

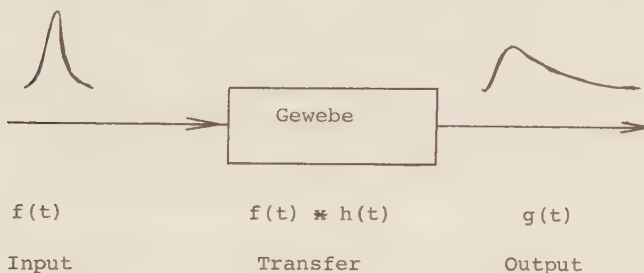


Abb. 47 Zusammenhang zwischen Inputfunktion $f(t)$ und Outputfunktion $g(t)$ (schematisch)

Es sei $f(t)$ der zeitliche Verlauf der Aktivität am Eingang des Gewebebezirkes und $g(t)$ der entsprechende Verlauf der Aktivität am Ausgang des Gewebebezirks. Dabei soll ein inerter, nicht diffundierender und im Blut keine chemischen Veränderungen eingehender radioaktiver Indikator verwendet werden. $f(t)$ wird auch als Inputfunktion, $g(t)$ als Outputfunktion bezeichnet. Zwischen Input- und Outputfunktion besteht folgender Zusammenhang:

$$g(t) = f(t) * h(t) = \int (f(v)h(t-v)dv \quad (15)$$

D.h. das Integral der Transportfunktion $h(t)$ mit der Zeit-

aktivitätskurve am Eingang des Gewebes $f(t)$ bestimmt die Zeitaktivitätskurve am Ausgang des Gewebes $g(t)$.

Das Integral wird als Faltungs- oder Convolutionsintegral bezeichnet, der Stern in Gleichung (15) kennzeichnet die Faltungsoperation. Der Parameter v ist eine Variable, deren Wertebereich im Intervall $(0, t)$ liegt und zum Errechnen des Integrals dient.

Es ist ersichtlich, daß bei Kenntnis der Funktionen $f(t)$ und $g(t)$ durch Lösen der Integral-Gleichung (15) die Bestimmung, der Transportfunktion $h(t)$ möglich ist. Die Funktionen $g(t)$ und $f(t)$ können als bekannt vorausgesetzt werden, da sie experimentell zugänglich sind. Für $f(t)$ ist die Zeitaktivitätskurve des Einstromgebietes der A. carotis communis denkbar, $g(t)$ kann z.B. das Abflußgebiet des Sinus sagittalis beschreiben. Dann stellt $h(t)$ die Häufigkeitsverteilung der Transitzeiten zwischen der A. carotis communis und dem Sinus sagittalis dar.

Die Lösung von Gleichung (15) ist mit Hilfe der Theorie der Laplace-Transformationen und durch Fourieranalyse möglich. Hier soll die Methode der Fourieranalyse behandelt werden. Die Bestimmung der Funktion $h(t)$ mit Hilfe der Fourieranalyse macht folgende Annahmen erforderlich:

1. Der Indikator und das Blut durchmischen sich vollständig an der Injektionsstelle.
2. Der Indikator bewegt sich in der Blutbahn in der gleichen Weise wie das Blut.
3. Es handelt sich um eine stationäre, lineare Strömung, die durch den injizierten Indikator nicht verändert wird.

Bei Einhaltung dieser Annahmen handelt es sich um ein lineares, zeitunabhängiges System. Es kann angenommen werden, daß diese Annahmen bei der Perfusion des Gehirns mit

einem nicht diffundierenden Indikator wie ^{99m}Tc -Pertech-
netat hinreichend erfüllt werden.

Für beliebige Formen der Eingangsfunktionen $f(t)$ ergibt
sich folgende Lösungsmöglichkeit:

Die Funktionen $g(t)$, $f(t)$ und $h(t)$ werden als Fourierrei-
hen dargestellt.

$$\begin{aligned} f(t) &= \sum_n F(n) \exp \{(-2 \pi i t n)/a\} \\ g(t) &= \sum_n G(n) \exp \{(-2 \pi i t n)/a\} \\ h(t) &= \sum_n H(n) \exp \{(-2 \pi i t n)/a\} \end{aligned} \quad (16)$$

$F(n)$, $G(n)$ und $H(n)$ sind die komplexen Fourierkoeffizien-
ten der Funktionen $f(t)$, $g(t)$ und $h(t)$, a die Perioden-
länge. Die Formeln (16) werden in Gleichung (15) einge-
setzt. Durch Umformung ergibt sich

$$g(t) = a \sum F(n) H(n) \exp \{(-2 \pi i t n)/a\}$$

Der Vergleich mit (16) ergibt:

$$G(n) = a F(n) \cdot H(n) \quad (17)$$

Die Fourierkoeffizienten $F(n)$ und $G(n)$ lassen sich aus den
Meßpunkten der Funktionen $g(t)$ und $h(t)$ errechnen, denn es
gilt:

$$\begin{aligned} F(n) &= \frac{1}{a} \sum_f y_f \cdot \exp \{(-2 \pi i x_f n/a)\} \\ G(n) &= \frac{1}{a} \sum_g y_g \cdot \exp \{(-2 \pi i x_g n/a)\} \end{aligned}$$

wobei die $y_{1.}$ -Werte die jeweiligen Meßpunkte der Funktionen
 $g(t)$ und $f(t)$ sind. $F(n)$, $G(n)$ und $H(n)$ werden u.a. als die

Frequenzspektren der Funktionen $f(t)$, $g(t)$ und $h(t)$ bezeichnet. Damit sind die Fourierkoeffizienten der Funktion $h(t)$ und damit die Funktion $h(t)$, die Häufigkeitsverteilung der Transitzeiten bekannt, denn es gilt:

$$h(t) = \sum_n \frac{G(n)}{aF(n)} \cdot \exp(-2\pi i n t/a) \quad (18)$$

Somit ist gezeigt, daß die Verteilung der Transitzeiten aus den Meßpunkten der Inputfunktion $f(t)$ und den Meßpunkten der Outputfunktion $g(t)$ bestimmbar ist. Gleichung (14) ausführlich geschrieben stellt sich dar als:

$$h(t) = \sum_n H_r(n) \cos(2\pi n t/a) + \sum_n H_i(n) \sin(2\pi n t/a) \quad (19)$$

wobei

$$H_r(n) = \frac{G_r \cdot F_r + G_i \cdot F_i}{F_r^2 + F_i^2} \quad \text{Realteil}$$

$$H_i(n) = \frac{G_i F_r - G_r F_i}{F_r^2 + F_i^2} \quad \text{Imaginärteil von } H(n)$$

Eine ausführliche Bearbeitung dieser mathematischen Zusammenhänge und Anwendungsbeispiele finden sich in den Arbeiten von Stokes (52) und J.B. Bassintheaughte (53). Die Anwendung der Fourieranalyse zur Ermittlung von Häufigkeitsverteilungen der Transitzeiten aus Zeitaktivitätskurven von Einstrom- und Ausstromgebieten wird durch mehrere Faktoren grundsätzlich erschwert. Einmal sind die Ein- und Ausstromkurven von statistischen Schwankungen der Zählraten überlagert. Diese Schwankungen erhöhen den Anteil an hohen Frequenzen im Frequenzspektrum der Ein- und Ausstromkurven in verfälschender Weise. (Unter Frequenzspektrum

wird die Menge aller Fourierkoeffizienten verstanden, die zur Darstellung einer Funktion z.B. $h(t)$ notwendig ist). Die verfälschenden Frequenzteile der Fourierdarstellung der Funktionen $g(t)$ und $f(t)$ verursachen ebenfalls einen Anteil verfälschender Frequenzen in der Darstellung der Funktion $h(t)$. Dieser verfälschende Einfluß der statistischen Schwankungen kann hinreichend reduziert werden, durch eine Beschränkung der Anzahl der für die Darstellung der Funktion $h(t)$ verwendeten Fourierkoeffizienten. Das bedeutet, daß in der Fourierdarstellung der Funktion $h(t)$ (siehe Gleichung 16) die Anteile der hohen Frequenzen vernachlässigt werden.

In der genannten Arbeit von Stokes (52) wird gezeigt, daß die Genauigkeit der Bestimmung der Funktion $h(t)$ ein Optimum hat. Der Fehler in der Bestimmung von $h(t)$ nimmt zu, wenn

- a) die Fourierkoeffizienten der hohen Frequenzen der Einströmkurve dem Betrag nach klein sind gegenüber den Fourierkoeffizienten kleiner Frequenzen
oder $F(n_i) \ll F(n_k)$ mit $n_i \gg n_k$
- b) die Fourierkoeffizienten gleicher Ordnung der Einströmkurve $f(t)$ klein sind gegenüber den Fourierkoeffizienten gleicher Ordnung der Ausstromkurve $g(t)$
oder $F(n_i) \ll G(n_k)$ mit $n_i = n_k$

Das bedeutet, daß selbst bei glattem Verlauf der Funktionen $g(t)$ und $f(t)$ Einschränkungen hinsichtlich der Anzahl der verwendbaren Fourierkoeffizienten für die Darstellung der Funktion $h(t)$ gemacht werden müssen, die eine exakte Darstellung der Funktion $g(t)$ verhindern.

Die nähere Untersuchung an Hand von Rechnungen zeigte, daß mit befriedigenden Ergebnissen gerechnet werden kann,

wenn Einstrom- und Ausstromkurven in ihrer Form hinreichend verschieden sind (s.u.).

Die Schwierigkeiten werden deutlich, wenn man die Fourierkoeffizienten der Funktion $h(t)$ betrachtet. Siehe Gleichung (18). Diese sind Quotienten der Fourierkoeffizienten der Funktionen $g(t)$ und $f(t)$. Sind die Fourierkoeffizienten $G(n)$ und $F(n)$ von gleicher Ordnung ($n_1 = n_k$) und beide sehr klein ($\ll 1$), so ergibt sich ein Fourierkoeffizient für die Funktion $h(t)$ in der Größenordnung von 1 ($H(n_1 = n_k) \approx 1$). Das bedeutet eine verfälschende Verstärkung der zum Fourierkoeffizienten $H(n_1)$ gehörenden Frequenz. Dies führt zum Auftreten von unerwünschten, hochfrequenten Schwingungen in der Darstellung der Funktion $h(t)$. Ein Ausweg aus dieser Lage stellt die genannte Beschränkung auf geeignete Fourierkoeffizienten dar. Sie kann erreicht werden durch Einhaltung der von Stokes angegebenen Bedingungen, durch Abbruch der Fourierreihen oder durch die Unterdrückung falscher Frequenzen mit geeigneten Filtern. Über die Verwendung von Filtern sei auf das Kapitel 6.1 verwiesen.

Zur Untersuchung der Auswirkungen der geschilderten Einflüsse auf die Bestimmung von $h(t)$ dienten Modellrechnungen. Dabei wurden für die Funktionen $f(t)$ und $g(t)$ analytisch bekannte Funktionen angesetzt und $h(t)$ nach dem dargestellten Formalismus errechnet.

Für $f(t)$ bzw. $g(t)$ wurden zwei Fälle untersucht:

1. $f(t) = \text{Rechteckfunktion}, g(t) = a \cdot t^b \exp(-c \cdot t)$

2. $f(t) = a_1 t^{b_1} \exp(-c_1 t), g(t) = a_2 t^{b_2} \exp(-c_2 t)$

Der Fall 1. stellt den Idealfall einer rechteckigen Bolusinjektion dar, wobei der Bolus nach Passage eines Gewebeabschnittes durch den Einfluß der Dispersion eine Form annimmt, die durch die Funktion $g(t) = a \cdot t^b \exp(-ct)$ gut angenähert werden kann.

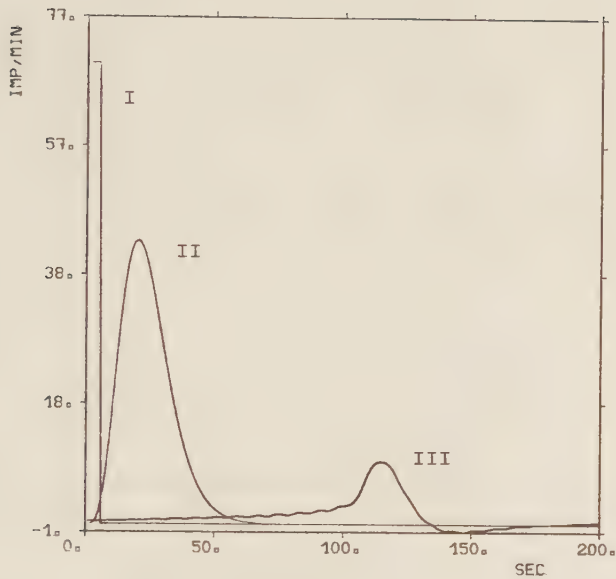


Abb. 48: SCHWARZ INPUT-FUNCTION I
 GRUEN OUTPUT-FUNCTION II
 ROT TRANSFER-FUNCTION III: 10 F.-Koeff.

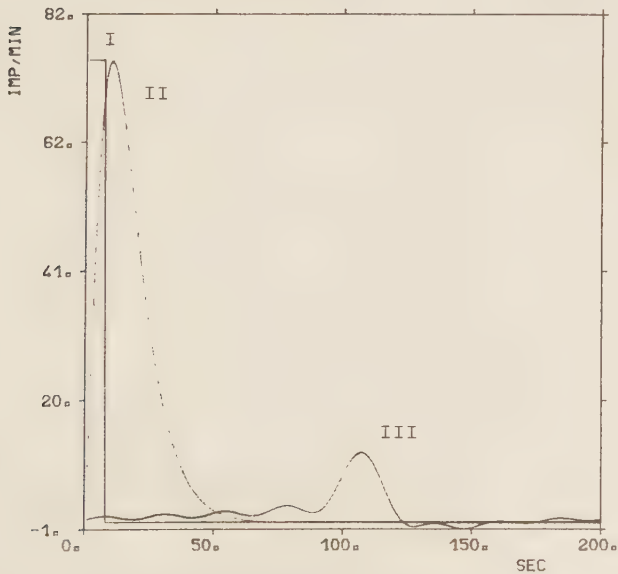


Abb. 49: SCHWARZ INPUT-FUNCTION I
 GRUEN OUTPUT-FUNCTION II
 ROT TRANSFER-FUNCTION III: 6 F.-Koeff.

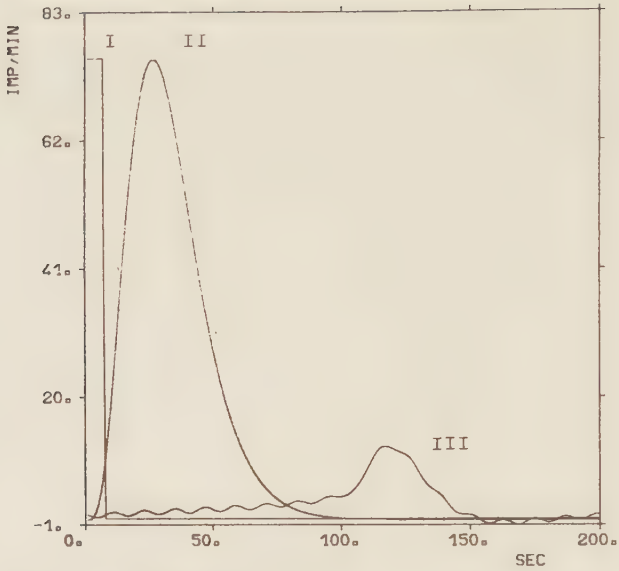


Abb. 50: SCHWARZ INPUT-FUNCTION I
 GRUEN OUTPUT-FUNCTION II
 ROT TRANSFER-FUNCTION III: 20 F.-Koeff.

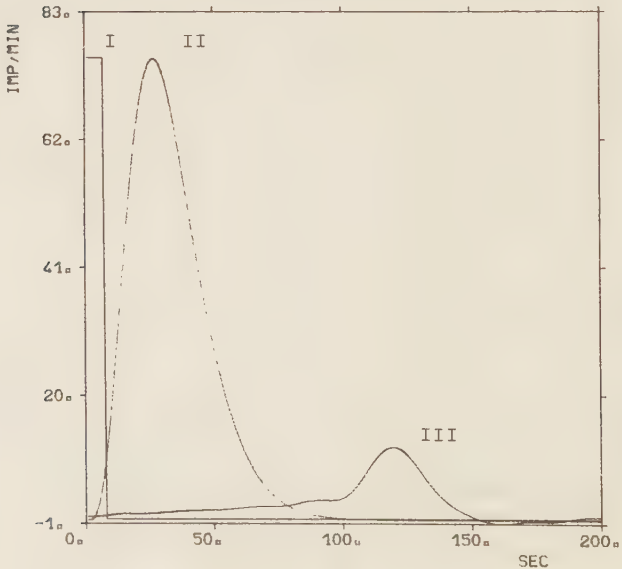


Abb. 51: SCHWARZ INPUT-FUNCTION I
 GRUEN OUTPUT-FUNCTION II
 ROT TRANSFER-FUNCTION III: 10 F.-Koeff.

Das Modell 2 berücksichtigt, daß in der Praxis eine exakte Bolusinjektion nicht erreichbar ist. Insbesondere stellt die Einströmkurve eines Organbezirks in der Regel keinen rechteckigen Kurvenverlauf dar. Deshalb wurde auch für $f(t)$ ein der Funktion $g(t)$ ähnlicher Verlauf angenommen mit dem Unterschied, daß $f(t)$ einen wesentlich steileren Anstieg und Abfall besitzen soll als $g(t)$.

Wird $f(t)$ als Rechteckfunktion und $g(t)$ als Exponentialfunktion dargestellt, so ergeben sich für die Transportfunktion $h(t)$ die in den Abbildungen 49 bis 52 dargestellten Ergebnisse. In diesen Fällen unterscheiden sich die Funktionsverläufe von $g(t)$ und $f(t)$ wesentlich. Es besteht keine Ähnlichkeit im Kurvenverlauf. Die oben aufgestellten Forderungen an das Frequenzspektrum der Funktionen $g(t)$ und $f(t)$ können auch für höhere Frequenzen eingehalten werden. So verändert sich die Lage des Maximums der Transportfunktion nur wenig bei Verwendung von 10 oder 20 Fourierkoeffizienten (siehe Abbildung 51 und 52), jedoch ändert sich die Feinstruktur der Transportfunktion. Der Kurvenverlauf von $h(t)$ in Abbildung 49 bei Verwendung der ersten 20 Fourierkoeffizienten ist welliger als der Verlauf in Abbildung 50, bei der nur die ersten 10 Fourierkoeffizienten zur Berechnung von $h(t)$ verwendet wurden.

Daraus muß gefolgert werden, daß die Anwendung der Fourieranalyse auf Perfusionskurven eine empirische Bestimmung der günstigsten Anzahl der verwendbaren Fourierkoeffizienten erforderlich macht.

Die Abbildungen 50 und 52 zeigen die Verhältnisse für eine konstante Anzahl der verwendeten Fourierkoeffizienten, in diesem Fall 10. Bei unterschiedlicher Lage der Maxima von $f(t)$ und $g(t)$ verändert sich erwartungsgemäß die Lage des Maximums der zugehörigen Transportfunktion. Eine Änderung der Halbwertsbreite der Outputfunktion $g(t)$,

was einer unterschiedlichen Dispersion entspricht, beeinflusst wie aus den Abbildungen 50 und 52 hervorgeht ebenfalls die Halbwertsbreite der Transportfunktion. Die Bedeutung dieser Ergebnisse liegt darin, daß unterschiedliche Laufzeiten und die Dispersion eines Bolus im Gefäßbett den Verlauf der Transportfunktion in charakteristischer Weise verändern. Die Charakterisierung der Perfusion eines Organbezirkes durch eine Transportfunktion ist (s.o.) an einen glatten und hinreichend unterschiedlichen Verlauf der Input- und Outputfunktionen $f(t)$ und $g(t)$ gebunden. Ob die Anwendung der Fourieranalyse auf geglättete Perfusionskurven zu einer diagnostisch auswertbaren Bestimmung der Transportfunktion führen kann, muß durch weitergehende Untersuchungen geklärt werden.

Welcher Art die Schwierigkeiten sind, die bei großer Ähnlichkeit der Funktionen $g(t)$ und $f(t)$ auftreten können, wird durch die Abbildungen 53 bis 56 verdeutlicht. Für beide Funktionen werden Exponentialfunktionen vom oben angegebenen Typ verwendet. Experimentell bedeutet eine große Ähnlichkeit von Input- und Outputfunktion eine geringe Dispersion des Bolus im Gefäßbett. Mathematisch entspricht einer großen Ähnlichkeit von Funktionen eine weitgehende Übereinstimmung im Frequenzspektrum. Die Folge davon ist, daß die oben angegebenen Bedingungen für die Fourierkoeffizienten bereits für niedrige Frequenzen nicht mehr eingehalten werden können und deshalb nur eine sehr geringe Anzahl von Fourierkoeffizienten (etwa 6) für die Darstellung der Transportfunktion auswertbar ist. Eine geringe Anzahl verhindert jedoch die Darstellung der Feinstruktur im Verlauf der Transportfunktion und vermindert damit die Aussagekraft der Transportfunktion.

Die Abbildungen 54 und 55 zeigen, daß kein wesentlicher Unterschied entsteht wenn 6 oder 70 Fourierkoeffizienten für die Darstellung der Transportfunktion verwendet werden. In beiden Fällen treten hochfrequente Überlagerungen auf,

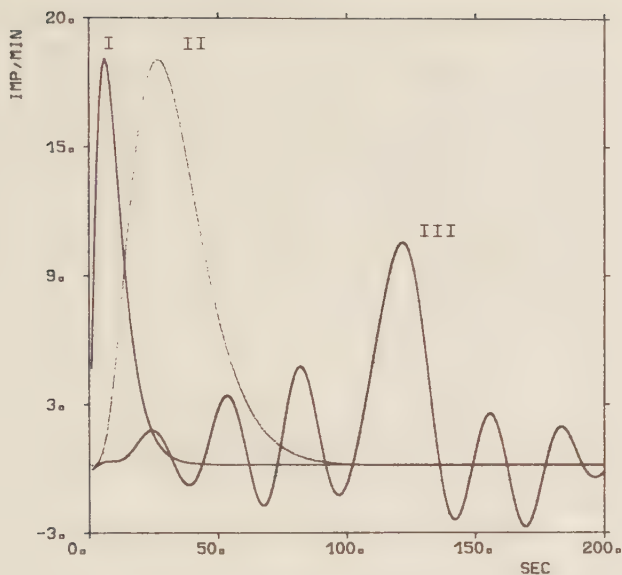


Abb. 53: SCHWARZ INPUT-FUNCTION I
 GRUEN OUTPUT-FUNCTION II
 ROT TRANSFER-FUNCTION III: 10 F.-Koeff.

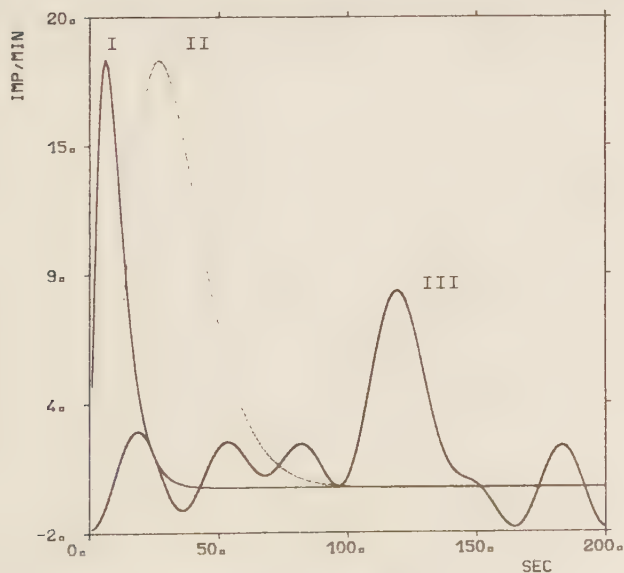


Abb. 54: SCHWARZ INPUT-FUNCTION I
 GRUEN OUTPUT-FUNCTION II
 ROT TRANSFER-FUNCTION III: 6 F.-Koeff.

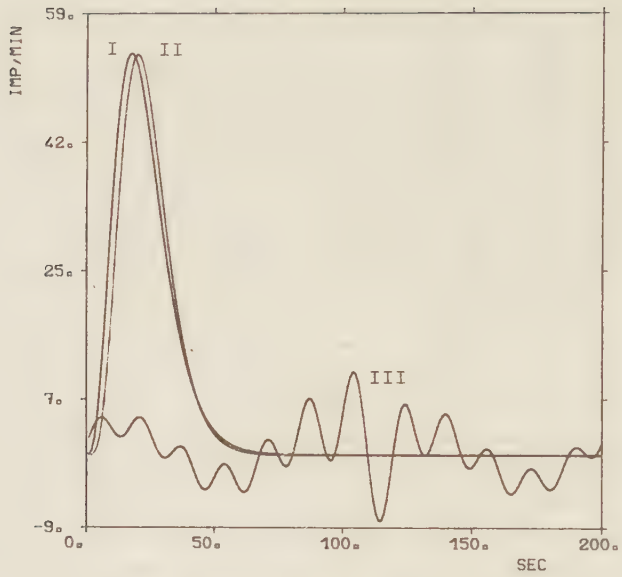


Abb. 55: SCHWARZ INPUT-FUNCTION I
 GRUEN OUTPUT-FUNCTION II
 ROT TRANSFER-FUNCTION III: 70 F.-Koeff.

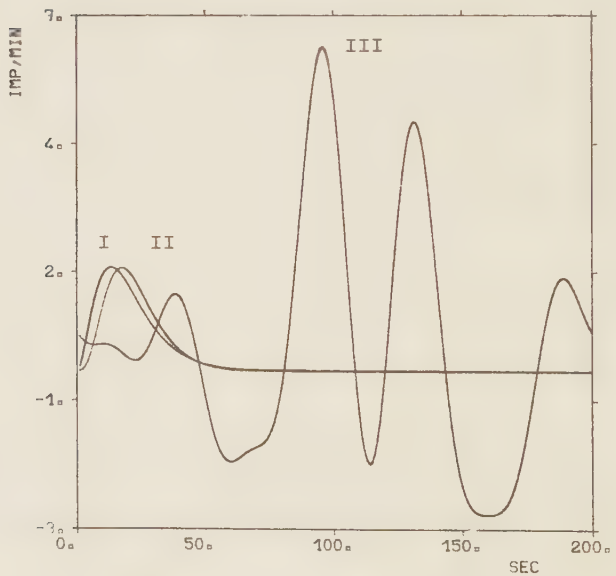


Abb. 56: SCHWARZ INPUT-FUNCTION I
 GRUEN OUTPUT-FUNCTION II
 ROT TRANSFER-FUNCTION III: 50 F.-Koeff.

die eine befriedigende Bestimmung der Transportfunktion unmöglich machen. In den Abbildungen 53 und 56 wird die Auswirkung einer unterschiedlichen Dispersion auf den Verlauf der Transportfunktion untersucht. Es zeigt sich, daß die Darstellung der Transportfunktion dadurch nicht entscheidend verbessert wird.

Die Modellrechnungen mit Exponentialfunktionen zeigen die Notwendigkeit eines glatten und stark unterschiedlichen Verlaufs sowohl der Input- als auch der Outputfunktionen $f(t)$ und $g(t)$.

Je ähnlicher die Funktionen $g(t)$ und $f(t)$ sind, umso schwieriger und ungenauer wird die Bestimmung der Transportfunktion. Bei Auswertung der Fourieranalyse auf Hirn-perfusionskurven treten zu diesen Problemen zusätzlich die unüberschaubaren Einflüsse der Rezirkulation und der Einstellung einer Gleichgewichtskonzentration auf. Deshalb wurde darauf verzichtet, aus den vorliegenden Per-fusionskurven mit Hilfe der Fourieranalyse die Häufigkeits-verteilung der Transitzeiten zu bestimmen. Es bleibt die Frage unbeantwortet, ob die Fourieranalyse auf andere besser geeignete Organgewebe angewendet werden kann.

7.0 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird eine Auswertmethode vorgestellt, welche die quantitative Bestimmung der regionalen Hirndurchblutung nach intravenöser Injektion eines radioaktiven, nicht diffundierenden Indikators gestattet. Als das Gefäßbett i.a. nicht verlassender Indikator wird das Radionuklid ^{99m}Tc -Pertechne-
tat verwendet. Die Methode ermöglicht nach einer nur intravenösen Injektion sowohl Aussagen über regionale Durchblutungsverhältnisse als auch eine Lokalisation von aktivitätsanreichernden Bezirken im Gehirn. Die Auswertmethode beruht auf einer Weiterentwicklung der Theorie von MEYER und ZIERLER. Das vorliegende Verfahren berücksichtigt angenähert sowohl die bei intravenöser Injektion auftretende Dispersion des Indikatorbolus auf dem Weg zum Gewebebezirk als auch die bei nicht diffundierenden Indikatoren eintretenden mehrmaligen Rezirkulationen des Indikators während der Messung. Dem Einfluß der Bolusdispersion wird durch eine Mittelung über die Anstiegszeit der Zeitaktivitätskurve Rechnung getragen. Die mehrmaligen Rezirkulationen werden durch zwei Annahmen berücksichtigt:

1. Der Indikator hat sich nach spätestens einer Minute gleichmäßig im gesamten Gefäßbett verteilt, und
2. die nach einer Minute vorliegende Gleichgewichtskonzentration ist in ihrem Verlauf durch eine Logarithmusfunktion darstellbar.

Die Problematik des Verteilungskoeffizienten Λ für nicht diffundierende Indikatoren im ungleichmäßig vaskularisierten Hirngewebe wird eingehend diskutiert. Für den Wertebereich von Λ wird eine Abschätzung angegeben.

An drei unterschiedlichen Patientengruppen wurde die entwickelte Auswertmethode getestet. Zwei Gruppen bestehen aus Patienten, die keinen pathologischen Befund im Szintigramm aufweisen und deren Zeitaktivitätskurven in anterior-posteriorer bzw. in Seitenposition ermittelt wurden. Bei einer kleinen dritten Gruppe von Patienten wurde versucht, eine quantitative Deutung und Bestimmung der regionalen Hirndurchblutung bei pathologischem Befund im Szintigramm vorzunehmen. Die Patienten wurden aus dem täglichen Patientengut einer großen nuklearmedizinischen Abteilung noch nicht nach besonderen Gesichtspunkten ausgewählt, sie dienten zunächst der Plausibilitätsprüfung des Auswertverfahrens. Die Ermittlung der Zeitaktivitätskurven erfolgte mit Hilfe eines Anger-Kamera-Systems, ihre Auswertung mittels eines selbst aufgestellten Fortran-Rechenprogramms am Rechenzentrum der Universität Erlangen-Nürnberg. Die mit der entwickelten Auswertmethode bisher erzielten Ergebnisse können als befriedigend angesehen werden. Weitere Messungen an streng ausgewählten Patientengruppen müssen die klinische Zuverlässigkeit dieser Ergebnisse bestätigen. Bei der Computerauswertung der Zeitaktivitätskurven zeigte sich, daß eine zuverlässige Bestimmung der regionalen Hirndurchblutung - wie häufig bei nuklearmedizinischen Daten - nur möglich ist, wenn die vorliegenden Meßkurven durch geeignete Rechenoperationen geglättet werden. Mehrere Verfahren wurden getestet. Als rechnerisch einfache und sehr gut wirksame Methode erwies sich die Mittelungsoperation über mehrere benachbarte Meßpunkte. Die besten Ergebnisse liefert die aufwendigere Glättung mit Hilfe der Ausgleichs-Spline-Funktion.

Schließlich wurden die Probleme der Bestimmung der Häufigkeitsverteilung von Transitzeiten im Rahmen der Fragestellungen untersucht. Mit Hilfe der Fourieranalyse ist die Bestimmung dieser Verteilung grund-

sätzlich möglich. Die dazu notwendigen Bedingungen an die ermittelten Meßkurven wurden erarbeitet und die Grundlagen für die Anwendung auf gleichartige Probleme geschaffen. Die Rechnungen ergaben, daß eine Anwendung dieser Methode auf Hirnperfusionen nicht möglich ist, jedoch kann die Anwendbarkeit auf andere Organe diskutiert werden.

8.0 LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) Kety, S.S. and Schmidt, C.F.: The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations
Amer. J. Physiol. 143 : 53 - 66 (1945)
- 2.) Tönnies, W. und Schiefer, W.:
Fortsch.Neuro. 26. p.265ff. (1958)
- 3.) Lanner, L.O., Rosengren, K.: Angiographic diagnosis of cerebral vascular occlusions.
Acta radiol. 2, 129 (1964)
- 4.) Meier, P. and Zierler, K.L.: On the theory of the indicator dilution method for measurement of blood flow and volume
J. appl. Physiol. 6 : 731-743 (1954)
- 5.) Zierler, K.L.: Equations for measuring blood flow by external monitoring of radioisotopes
Circulat. Res. 16. 309-321 (1965)
- 6.) Lassen, N.A. and Ingvar, D.H.: Radioisotopic assesement of regional cerebral blood flow
Progr. nucl. Med., Vol. 1, 376-409
(Karger, Basel and University Park Press, Baltimore 1972)
- 7.) Fieschi, C., Agnoli, A., Battistini, N. and Bozzaq, L.: Relationships between transittime of nondiffusible indicators and cerebral blood flow. A comparative study with Krypton-85 and radioalbumin.
Experientia 22. 189-190 (1960)

- 8.) Mallet, B.L. and Veall, N.: Investigations of cerebral blood flow in hypertension using radioactive Xenon inhalation and extracranial recording.
Lancet : 1081-1082 (1963)
- 9.) Veall, N. and Mallett, B.L.: Regional cerebral blood flow determination by ^{133}Xe inhalation and external recording: the effect of arterial recirculation.
Clin. Sci. 30 : 353-369 (1966)
- 10.) Obrist, W.D., Thompson, H.K., jr., King, C.H. and Wang, H.S.: Determination of regional cerebral blood flow by inhalation of ^{133}Xe .
Circ. Res. 20 : 124-135 (1967)
- 11.) Agnoli, A., Principe, M., Priori, A.M., Bozzao, L. and Fieschi, C.: Measurements of rCBF by intravenous injection of ^{133}Xe . A comparative study with the intraarterial injection method. 4th Internat. Symp. on cerebral blood flow. Clinical and experimental results. Mainz 1969, pp. 31-34 (Springer, Berlin 1969)
- 12.) Jensen, K.B., Hoedt-Rasmussen, K., Sveinbjorn, S., Stewart, B.M. and Lassen, N.A.: Cerebral blood flow evaluated by inhalation of ^{133}Xe and extracranial recording: A methodological study. Clin. Sci. 30 : 485-494 (1966)
- 13.) Lassen, N.A. and Ingvar, D.H.: The blood of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton-85. Experientia 17 : 42 (1961)

- 14.) Hoedt-Rasmussen, K., Sveinsdottir, E. and Lassen, N.A.:
Regional cerebral blood flow in cerebral cortex
determined by intraarterial injection of radio-
active inert gas.
Circulat. Res. 18 : 237-247 (1966)
- 15.) Eichhorn, O.: Die Radiocirkulographie, eine klinische
Methode zur Messung der Hirndurchblutung
Wien. klin. Wochenschrift 71, 28. Juli 1959
- 16.) Rösler, H. and Huber, P.: Die zerebrale Serienschintigra-
phie
Ergebnisse bei 208 Patienten.
- 17.) Rösler, H., Huber, P.: Das Hirnszintigramm als Not-
falluntersuchung. Erste Erfahrungen mit der 3-Stu-
fen Hirnszintigraphie.
Dtsche Z. Nervenheilkunde 1969
- 18.) Oldendorff, W.H., Crandall, P.H., Nordyke, R.A. and
Rose, A.S.: A comparison of the arrival in the
cerebral hemispheres of intravenously injected
radioisotope
Neurology 10 : 223-227 (1960)
- 19.) Oldendorf, W.H.: Absolute measurement of brain blood
flow using non-diffusible isotopes.
4th Intern. Symp. on cerebral blood flow.
Clinical and experimental results.
Mainz 1969. pp. 53.55 (Springer Berlin 1969)
- 20.) Tönnies, W., Schiefer, W.: Zirkulationsstörungen s.

- 21.) Veall, N., Mallett, B.L.: The partition of trace amounts of Xenon between human blood and brain tissues at 37° C.
Circ. Res. 15. 28-41, (1964)
- 22.) Holman, B.L., Hill, R., Davis, D.O. and Potchen, E.J.:
Regional cerebral blood flow with the Anger Camera.
J. Nucl. Med. Vol. 13. Number 12, 916-923
- 23.) Ingvar, D.H., Lassen, N.A.: Regional cerebral blood flow. An intern. Symp. held in Lund 1964
Acta neurol. scand. 1965. Suppl. 14
- 24.) Palvölgyi, R.: Die Messung der regionalen Hirndurchblutung mittels intraarterieller Xe-133 Injektion beim Menschen.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 212 : 8-28 (1968)
- 25.) Potchen, E.J., Davies, D.O., Wharton, T., Hill, R.:
Regional cerebral blood flow in man.
Arch. Neurol. (Chicago) 20 : 378-383 (1969)
- 26.) Lassen, N.A., Hoedt-Rasmussen, Sorensen, S.C., Skinhoj, E., Cronqvist, S., Bodforss, B. and Ingvar, D.H.: Regional cerebral blood flow in man determined by Krypton-85.
Neurology 13 : 719-727 (1963)
- 27.) Ingvar, D.H., Risberg, J.: Exp. Brain Res. 1967, 1, 195
- 28.) Betz, E., Ingvar, D.H., Lassen, N.A., Schürmann, K.:
Cerebral blood flow. Clinical and experimental results. 4th Intern. Symp. held in Mainz.
April 1969, 10-12, 1969, Springer 1969

- 29.) Brock, M., Fieschi, C., Ingvar, D.H., Lassen, N.A.,
Scürmann, K.: Acta physiol. scand. 1966, 67, 1
- 30.) Hoedt-Rasmussen, K., Sveinsdottir, E., Lassen, N.A.,
Circ. Res. 1966, 18, 237
- 31.) Hoedt-Rasmussen, K.: Acta neurol. scand. 1967, 43,
Supp. 27, 55
- 32.) Ingvar, D.H., Lassen, N.A.: Acta phys. scand. 1962,
54, 325
- 33.) Lassen, N.A., Ingvar, D.H.: Experientia 1961, 17, 42
- 34.) Lassen, N.A., Hoedt-Rasmussen, K., Sorensen, S.C.,
Skinhoj, E., Cronqvist, S., Bodforss, B.,
Ingvar, D.H.: Neurology (Minneap.) 1963, 13, 719
- 35.) Lassen, N.A., Ingvar, D.H.: Radioisotope Assesement
of regional cerebral blood flow. In: Progress
in Nuclear Medicine. Ed. B. Potchen, Karger
Basel/Wien 1970
- 36.) Fieschi, C., et.al.: Cerebral vasomotor control in
metabolic and respiratory coma. In: Cerebral
blood flow.
Ed. M. Brock et. al., S. 222-225
Berlin - Heidelberg - New York Springer 1969
- 37.) Fieschi, C., et.al.: Fisiologia della circolazione
cerebrale. In: Atti del XXVIII Congresso della
societa Italiana Cardiologia Vol. I.
Firenze, Maggio 1967, Il Pensiero Scientifico,
Roma, 1967, p.1, 63

- 38.) Yoshida, K., Meyer, J.S., Sakomoto, K., Handa, J.:
Circ. Res. 1966, 19, 726
- 39.) Ingvar, H.D.: Die regionale Hirndurchblutung bei organischer Demenz und chron. Schizophrenie
Triangle Band 13, Nr. 1. 1974, p. 17-24
- 40.) Gustafson, L., Risberg, J.: Acta psychiat. scand. 1974.
223 - 229.
- 41.) Schmidt, L.E.: The cerebral circulation in health and disease. Thoman Springfield, III. 1952
- 42.) Ingvar, D.H., Lassen, N.A.: Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel.
Triangle 1970, 9, 234
- 43.) Ingvar, D.H., Gustafson, L.: Acta neurol. scand. 1970, 46, Suppl. 43, 42
- 44.) Herrschaft, H.: Gehirndurchblutung und Gehirnstoffwechsel
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1976
- 45.) Ingvar, D.H., Risberg, J.: Exp. Brain Res. 1967, 3, 195
- 46.) Fieschi, C. et.al.: Cerebral vasomotor control in metabolic and respiratory coma. In: Cerebral blood flow.
Ed. M. Brock et.al., S. 222-225 (Springer 1969)
- 47.) Nagy, D.L. and Julcsar, K.: Resolution of Mössbauer Spectroscopy
Central Research Institute for Physics,
Budapest, Hungary.

- 48.) Hoop, G., Ojemann, R.G. and Brown, O.L.:
A stochastic model of reg. cerebr. circulation
J. Nucl. Med. Vol. 12, 8, 540-546
- 49.) Bevington, P.R.: Data reduction and error analysis
for the physical sciences
Mc Graw Hill Book Comp. 1969, New York,
San Francisco
- 50.) Reinsch, Ch.H.: Smoothing by spline functions
Numer. Mathematik 10 (1967) S. 177-183
- 51.) Sauer, R. and Szabo, I.: Mathematische Hilfsmittel
des Ingenieurs Teil III, S. 265-277
Springer 1968
- 52.) Stokes, A.R.: A numerical Fourier-analysis method
for the corrections of width and shapes of
lines on X-rays powder photographs
Proc. Phys. Soc. Bd. 61, 382, 1948
- 53.) Bassingthwaighe, J.B.: Circulatory transport and
the convolution integral
Mayo Clinic Proceedings 42, 137-154, March 1967
- 54.) Floyrac, R., Itti, R., Planiol, T., Floyrac, G.:
Gamma-angio-cardiographie avec mesures des volumes
des cavités cardiaques et du lit vasculaire
pulmonaire. Determination des temps de transit.
(1974)
Centre Hospitalier, Tours, Frankreich
- 55.) Sheppard, C.W.: Stochastic models for tracer experi-
ments in the circulation: Parallel Random Walks
J. theoret. Biol. (1962), 2, 33-47

- 56.) Bassingthwaighite, J.B.: Plasma indicator Dispersion
in arteries of the human leg.
Circ. Res. 19, 332-346, Aug. 1966

- - -

Herrn Prof. Dr. med. F. Wolf möchte ich für
die Überlassung dieses interessanten Themas
herzlich danken.

Für die stets freundliche Unterstützung bei
der Durchführung der Arbeit bedanke ich mich
herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Dr.med.E.Krönert.

Mein Dank gilt auch dem Rechenzentrum der
Universität Erlangen, ohne den die umfangrei-
chen Rechnungen nicht möglich gewesen wären.

L E B E N S L A U F

- 22.7.1940 Peter Martin Lindner, geb. in Nürnberg
als Sohn des Oberstudiendirektors Friedrich Lindner und seiner Ehefrau Margarete,
geb. Hammerschmidt
- 1946 - 1950 Volksschule in Nürnberg
- 1950 - 1959 Besuch der Oberrealschule a.d.Wölckern-
straße (Jetzt: Martin-Behaim-Gymnasium)
- Juni 1959 Reifeprüfung
- 1959 - 1966 Studium der Physik und Mathematik an den
Universitäten in Erlangen, Würzburg und
Berlin.
In dieser Zeit abgelegte Prüfungen:
1. 1962 : Vordiplomprüfung für Physiker
 2. 1961 : Vorprüfung zur wiss.Prüfung in
Mathematik und Physik f.d.Höhere
Lehramt
 3. 1966 : Diplom-Physiker-Hauptexamen in
Erlangen
- ab Juni 1967 Verwalter einer wiss. Assistentenstelle
am Institut für Physikalische Chemie II
in Erlangen
(Leitung: Prof. Dr. G. Wedler)
- Dezember 70 Promotion zum Dr. rer. nat.
- 1971 - 1976 Studium der Medizin in Erlangen
In dieser Zeit abgelegte Prüfungen und Tä-
tigkeiten:
1. 1973 : Physikum
 2. 1972 - 1974 : Stipendiat der Stiftung
Volkswagen am Department für Biome-
dizinische Technik in Erlangen
(Leitung: Prof.Dr.M.Schaldach)
 3. Wiss. Hilfskraft am Institut f. Physika-
lische und Medizinische Strahlenkunde:
1.11.1974 - 31.1.1975
 4. Wiss. Hilfskraft am Institut f. Physio-
logie und Kardiologie: 1.4.1975 - 31.3.1976

- 1974 - 1976 Durchführung dieser medizinischen Dissertation am Institut und der Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg
(Leitung: Prof. Dr. F. Wolf)
- August 1976 Staatsexamen der Medizin
- ab Sept. 1976 Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus Lauf und der Universitätsklinik Erlangen

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197